

Ramos, Eduardo José Brommelstroet

**Alterações Bioquímicas, Neuro-hormonais e Gênicas
Após *Bypass* Gástrico em Ratos Obesos**

Dissertação (Doutorado) - Setor de Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Paraná - Curitiba, 2004.

117 f.:il

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos

1. Obesidade; 2. *Bypass* gástrico; 3. Hipotálamo; 4. Ratos

EDUARDO JOSÉ BROMMELSTROET RAMOS

**ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS, NEURO-HORMONAIS E GÊNICAS
APÓS *BYPASS* GÁSTRICO EM RATOS OBESOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos L. Campos

Coordenador: Prof. Dr. Jorge Eduardo F. Matias

CURITIBA

2004

Aos meus pais, pela minha educação.
Aos meus professores, pelo constante incentivo.
À Simone, minha esposa, por estar sempre ao meu lado.
Ao Gabriel, meu filho, pelo estímulo de transmitir o que os
meus pais, os meus professores e, sobretudo, a Simone têm me ensinado.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor e Doutor Antônio Carlos Ligocki Campos, Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná, pelos ensinamentos para minha formação médica, pela confiança em mim depositada e pela orientação sábia e criteriosa para este estudo, meu eterno agradecimento.

Ao Professor e Doutor Michael Marwan Meguid, Professor Titular dos Departamentos de Cirurgia e Ciências Neurológicas da Universidade Estadual de Syracuse, Nova Iorque, pela oportunidade de trabalhar em seu conceituado laboratório, pela constante orientação técnica durante todo o estudo, pelos valiosos ensinamentos de metodologia científica, e, sobretudo, pelo exemplo de dedicação à pesquisa e pela amizade.

Ao Professor e Doutor Jorge Eduardo Fouto Matias, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pela coordenação exemplar deste Curso.

Ao Professor e Doutor Júlio César Uili Coelho, Professor Titular e Chefe dos Serviços de Cirurgia do Aparelho Digestivo e de Transplante de Fígado da Universidade Federal do Paraná, Chefe do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Nossa Senhora das Graças, pela orientação em minha formação cirúrgica.

Ao Professor e Doutor Sérgio Luiz Rocha, Professor Adjunto do Departamento de Anatomia da Universidade Federal do Paraná, Professor Adjunto das Disciplinas de Anatomia Médica e Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, pelo constante apoio e pelo incentivo à minha formação pessoal e profissional.

Ao Professor e Doutor Fernando Hintz Greca, Professor Titular da Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Geral da Universidade Federal do Paraná pelo constante incentivo em minha formação médica.

Aos Professores Paulo César Andriguetto, Renato Valmassoni Pinho, Carlos Augusto de Mendonça Gondin, Cláudio Pozzobon e Alexandre Coutinho Teixeira de Freitas, cirurgiões do Hospital Nossa Senhora das Graças, pelos ensinamentos para a minha formação profissional.

A Doutora Irina Romanova, Professora do Departamento de Histologia e Ciências Neurológicas da Universidade Estadual de St. Petersburg, Rússia, pela amizade e pela colaboração na realização dos estudos imuno-histoquímicos.

Aos Doutores Yuan Xu e Susumu Suzuki, pela constante ajuda nas fases experimentais deste trabalho e pela amizade.

Ao Doutor Frank Middleton, Professor Assistente dos Departamentos de Fisiologia e Psiquiatria da Universidade Estadual de Syracuse, Nova Iorque, pela orientação aos estudos moleculares.

Ao Professor Chung Chen, Professor Assistente de Estatística da Universidade de Syracuse, Nova Iorque, pelo trabalho estatístico realizado e pelas sugestões para a realização deste trabalho.

Às Senhoras Karen Hughes, Tomoko Tada e Denise Murray, funcionárias da Universidade Estadual de Nova Iorque, pelo incansável apoio durante a realização dos procedimentos cirúrgicos e dos estudos bioquímicos.

À Professora Isabel Mituco Akiyoshi Loureiro, pela revisão da linguagem.

À Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade de realizar meus cursos de graduação e de pós-graduação.

Finalmente, agradeço aos meus irmãos e amigos, que, apesar da distância, estiveram sempre presentes.

SUMÁRIO

LISTA DE ANEXOS.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xi
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 OBJETIVOS.....	4
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	5
2.2 ETIOLOGIA	7
2.2.1 Fatores Genéticos.....	8
2.2.2 Fatores Ambientais e Psicológicos.....	9
2.3 COMORBIDADES.....	10
2.4 REGULAÇÃO DA INGESTA ALIMENTAR.....	12
2.5 ALTERAÇÕES MOLECULARES.....	17
2.6 TRATAMENTO.....	20
2.6.1 Tratamento Não Cirúrgico.....	20
2.6.2 Tratamento Cirúrgico.....	23
2.6.2.1 Procedimentos Malabsortivos.....	24
2.6.2.2 Procedimentos Restritivos.....	24
2.6.2.3 Procedimentos Mistos.....	27
2.6.2.3.1 <i>Bypass</i> Gástrico.....	27
2.6.2.3.2 Derivação Biliopancreática.....	30
2.7 MODELOS EXPERIMENTAIS DE TRATAMENTO CIRÚRGICO DE OBESIDADE.....	32
3 MÉTODO.....	37
3.1 GRUPO DE ESTUDO.....	37
3.2 ANESTESIA E ANALGESIA.....	40

3.3 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS.....	41
3.3.1 <i>Bypass</i> Gástrico.....	41
3.3.2 Laparotomia Mediana.....	42
3.4 ANÁLISE DOS DEPÓSITOS DE GORDURA.....	43
3.5 ANÁLISE BIOQUÍMICA.....	43
3.6 ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA.....	44
3.6.1 Detecção Imuno-histoquímica do Neuropeptídeo Y, Hormônio Alfa Melanocítico e Receptor Serotoninérgico 1B.....	44
3.6.2 Análise das Imagens.....	45
3.7 ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA.....	46
3.7.1 Microdissecção de Núcleos Hipotalâmicos.....	46
3.7.2 Obtenção do <i>Gene Chip</i>	47
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	48
3.9 NORMAS TÉCNICAS.....	48
4 RESULTADOS	49
4.1 INDUÇÃO DE OBESIDADE.....	49
4.2 ALTERAÇÕES DE PESO NO PÓS-OPERATÓRIO.....	50
4.3 ALTERAÇÕES DA INGESTA ALIMENTAR.....	51
4.4 ALTERAÇÕES NO TECIDO ADIPOSEO.....	52
4.5 ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS.....	53
4.6 ALTERAÇÕES IMUNO-HISTOQUÍMICAS.....	54
4.6.1 Neuropeptídeo Y.....	55
4.6.2 Hormônio Alfa Melanocítico.....	57
4.6.3 Receptor Serotoninérgico 1B.....	60
4.7 ALTERAÇÕES DA EXPRESSÃO GÊNICA.....	61
4.7.1 Núcleo Arqueado.....	61
4.7.2 Núcleo Arqueado e Tecido Celular Subcutâneo.....	69
5 DISCUSSÃO	72
5.1 LINHA DE PESQUISA.....	72
5.2 MODELO EXPERIMENTAL.....	73

5.3 ALTERAÇÕES DE PESO NO PÓS-OPERATÓRIO.....	76
5.4 ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS.....	78
5.5 ALTERAÇÕES HIPOTALÂMICAS.....	79
5.6 ALTERAÇÕES GÊNICAS.....	81
5.7 PERSPECTIVAS E NOVOS ESTUDOS.....	85
6 CONCLUSÕES.....	86
REFERÊNCIAS.....	87
ANEXOS.....	98

LISTA DE ANEXOS

TABELA A1	VARIAÇÃO DE PESO CORPORAL NO PRÉ-OPERATÓRIO: 4ª A 7ª SEMANA DE IDADE.....	98
TABELA A2	VARIAÇÃO DE PESO CORPORAL NO PRÉ-OPERATÓRIO: 8ª A 11ª SEMANA DE IDADE.....	99
TABELA A3	VARIAÇÃO DE PESO CORPORAL NO PÓS-OPERATÓRIO: ATÉ O 5º DIA.....	100
TABELA A4	VARIAÇÃO DE PESO CORPORAL NO PÓS-OPERATÓRIO: 6º AO 10º DIA.....	101
TABELA A5	INGESTA CALÓRICA NO PRÉ-OPERATÓRIO.....	102
TABELA A6	INGESTA CALÓRICA NO PÓS-OPERATÓRIO.....	103
TABELA A7	NÚMERO DE REFEIÇÕES NO PRÉ-OPERATÓRIO.....	104
TABELA A8	NÚMERO DE REFEIÇÕES NO PÓS-OPERATÓRIO.....	105
TABELA A9	TAMANHO DAS REFEIÇÕES NO PRÉ-OPERATÓRIO.....	106
TABELA A10	TAMANHO DAS REFEIÇÕES NO PÓS-OPERATÓRIO.....	107
TABELA A11	VARIAÇÃO DE PESO DOS DEPÓSITOS ADIPOSOS.....	108
TABELA A12	ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS.....	109
TABELA A13	DENSIDADE ÓPTICA DO NEUROPEPTÍDEO Y NO NÚCLEO PARAVENTRICULAR (MAGNOCELULAR).....	110
TABELA A14	DENSIDADE ÓPTICA DO NEUROPEPTÍDEO Y NO NÚCLEO PARAVENTRICULAR (PARVOCELULAR).....	111
TABELA A15	DENSIDADE ÓPTICA DO NEUROPEPTÍDEO Y NO NÚCLEO ARQUEADO.....	112
TABELA A16	DENSIDADE ÓPTICA DO HORMÔNIO ALFA MELANOCÍTICO NO NÚCLEO PARAVENTRICULAR (MAGNOCELULAR).....	113
TABELA A17	DENSIDADE ÓPTICA DO HORMÔNIO ALFA MELANOCÍTICO NO NÚCLEO PARAVENTRICULAR (PARVOCELULAR).....	114
TABELA A18	DENSIDADE ÓPTICA DO HORMÔNIO ALFA MELANOCÍTICO NO NÚCLEO ARQUEADO.....	115
TABELA A19	DENSIDADE ÓPTICA DE SEROTONINA NO NÚCLEO PARAVENTRICULAR (MAGNOCELULAR).....	116
TABELA A20	DENSIDADE ÓPTICA DE SEROTONINA NO NÚCLEO PARAVENTRICULAR (PARVOCELULAR).....	117

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	OBESIDADE E ÍNDICE DE MASSA CORPORAL.....	5
TABELA 2	COMORBIDADES ASSOCIADAS À OBESIDADE.....	11
TABELA 3	MODULADORES HIPOTALÂMICOS DA INGESTA ALIMENTAR.....	14
TABELA 4	COMPOSIÇÃO DAS DIETAS.....	38
TABELA 5	VARIAÇÃO NA INGESTA CALÓRICA, NO TAMANHO E NO NÚMERO DAS REFEIÇÕES.....	52
TABELA 6	ANÁLISE BIOQUÍMICA NOS GRUPOS ODL, BG E ODR.....	54
TABELA 7	GENES NO NÚCLEO ARQUEADO DO GRUPO OBESO DIETA LIVRE COM EXPRESSÃO 4X MAIOR DO QUE NO GRUPO DIETA PADRÃO.....	62
TABELA 8	GENES NO NÚCLEO ARQUEADO DO GRUPO OBESO DIETA LIVRE COM EXPRESSÃO 4X MENOR DO QUE NO GRUPO DIETA-PADRÃO.....	63
TABELA 9	GENES NO NÚCLEO ARQUEADO COM EXPRESSÃO 4X MAIOR APÓS <i>BYPASS</i> GÁSTRICO COMPARADO AO GRUPO DIETA-PADRÃO.....	64
TABELA 10	GENES NO NÚCLEO ARQUEADO COM EXPRESSÃO 4X MENOR APÓS <i>BYPASS</i> GÁSTRICO COMPARADO AO GRUPO DIETA-PADRÃO.....	65
TABELA 11	GENES NO NÚCLEO ARQUEADO COM EXPRESSÃO 4X MAIOR APÓS <i>BYPASS</i> GÁSTRICO COMPARADO AO GRUPO OBESO DIETA LIVRE.....	67
TABELA 12	GENES NO NÚCLEO ARQUEADO COM EXPRESSÃO 4X MENOR APÓS <i>BYPASS</i> GÁSTRICO COMPARADO AO GRUPO OBESO DIETA LIVRE.....	68
TABELA 13	GENES QUE REVERTERAM À NORMALIDADE APÓS <i>BYPASS</i> GÁSTRICO.....	70

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	FLUXOGRAMA.....	39
FIGURA 2	<i>BYPASS</i> GÁSTRICO.....	42
FIGURA 3	VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL NO PRÉ-OPERATÓRIO.....	49
FIGURA 4	VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL NO PÓS-OPERATÓRIO.....	51
FIGURA 5	ALTERAÇÕES NO TECIDO ADIPOSEO.....	53
FIGURA 6	DENSIDADE ÓPTICA DO NEUROPEPTÍDEO Y NO HIPOTÁLAMO DOS GRUPOS ODL, BG E ODR.....	55
FIGURA 7	IMUNORREATIVIDADE DO NEUROPEPTÍDEO Y NO NÚCLEO ARQUEADO APÓS <i>BYPASS</i> GÁSTRICO.....	56
FIGURA 8	IMUNORREATIVIDADE DO NEUROPEPTÍDEO Y NO NÚCLEO PARAVENTRICULAR APÓS <i>BYPASS</i> GÁSTRICO.....	57
FIGURA 9	DENSIDADE ÓPTICA DO HORMÔNIO ALFA MELANOCÍTICO NO HIPOTÁLAMO DOS GRUPOS ODL, BG E ODR.....	58
FIGURA 10	IMUNORREATIVIDADE DO HORMÔNIO ALFA MELANOCÍTICO NO NÚCLEO ARQUEADO APÓS <i>BYPASS</i> GÁSTRICO.....	58
FIGURA 11	IMUNORREATIVIDADE DO HORMÔNIO ALFA MELANOCÍTICO NO NÚCLEO PARAVENTRICULAR APÓS <i>BYPASS</i> GÁSTRICO.....	59
FIGURA 12	DENSIDADE ÓPTICA DO RECEPTOR SEROTONINÉRGICO 1B NO HIPOTÁLAMO DOS GRUPOS ODL, BG E ODR.....	60
FIGURA 13	IMUNORREATIVIDADE DO RECEPTOR SEROTONINÉRGICO 1B NO NÚCLEO PARAVENTRICULAR APÓS <i>BYPASS</i> GÁSTRICO.....	61
FIGURA 14	GENES NO NÚCLEO ARQUEADO E NO TECIDO CELULAR SUBCUTÂNEO COM DIMINUIÇÃO DA EXPRESSÃO APÓS <i>BYPASS</i> GÁSTRICO.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

BG	- <i>Bypass</i> gástrico
cm	- Centímetro
°	- Grau
° C	- Grau Celcius
α -MSH	- Hormônio alfa melanocítico
IMC	- Índice de massa corporal
Kcal	- Kilocalorias
kg	- Kilograma
<	- Menor que
>	- Maior que
m ²	- Metros quadrados
µg	- Micrograma
mg	- Miligrama
ml	- Mililitro
M	- Mol
ng	- Nanograma
NPY	- Neuropeptídeo Y
p	- Nível de significância
ARC	- Núcleo hipotalâmico arqueado
PVN	- Núcleo hipotalâmico paraventricular
ODL	- Obeso dieta livre
ODR	- Obeso dieta restrita
PVNm	- Parte magnocelular do núcleo hipotalâmico paraventricular
PVNp	- Parte parvocelular do núcleo hipotalâmico paraventricular
pg	- Picograma
%	- Porcento
5-HT-1B	- Receptor serotoninérgico 1B
RNA _m	- RNA mensageiro
rpm	- Rotações por minuto
PBS	- Solução tampão de fosfato
v	- Ventrículo

RESUMO

ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS, NEURO-HORMONAIS E GÊNICAS APÓS BYPASS GÁSTRICO EM RATOS OBESOS

Introdução: Obesidade mórbida constitui um problema de saúde pública, e operações bariátricas destacam-se como uma das formas de tratamento. Este estudo tem como objetivo a avaliação das alterações metabólicas após *bypass* gástrico, utilizando análises bioquímicas, hipotalâmicas e gênicas. **Método:** Induziu-se obesidade em 24 ratos *Sprague Dawley*, com idade de 3 semanas, mediante dieta hipercalórica por 7 semanas. Utilizou-se um grupo de 10 ratos alimentados com dieta-padrão como controle. Dividiram-se os ratos obesos em três grupos: a) *bypass* gástrico com dieta livre (BG); b) laparotomia com dieta restrita (ODR); c) laparotomia com dieta livre (ODL). Avaliou-se diariamente a ingesta calórica, o número e o tamanho das refeições. Os ratos foram mortos no décimo dia e mensurou-se a concentração sérica de glicose, insulina, ácidos graxos, triglicerídeos, leptina e a quantidade dos depósitos de gordura. Em análise imuno-histoquímica, determinou-se a quantidade de neuropeptídeo Y, hormônio alfa melanocítico e receptor serotoninérgico 1B no núcleo arqueado e nas porções parvocelular e magnocelular do núcleo paraventricular. Analisou-se a expressão gênica no núcleo arqueado e no tecido celular subcutâneo com *Gene Chip U34A*. Avaliaram-se os resultados com os testes de ANOVA e Tukey. Considerou-se significativo quando $p < 0,05$. **Resultados:** Ao término de 7 semanas, os ratos alimentados com dieta hipercalórica apresentaram peso corporal significativamente maior que os alimentados com dieta-padrão. Após a intervenção cirúrgica, ratos do grupo BG e ODR perderam 16,1% e 12,7% do peso, respectivamente. Nos grupos BG ($416,9 \pm 23,3$ g) e ODR ($436,1 \pm 13,9$ g) o peso foi estatisticamente menor que o do grupo ODL ($484,4 \pm 15,4$ g), e não se comprovou diferença entre os grupos BG e ODR. Evidenciou-se decréscimo significativo na ingesta calórica no grupo BG comparado ao grupo ODL ($31,4 \pm 3,5$ kcal/dia vs. $90,2 \pm 3,4$ kcal/dia), associado a decréscimo no tamanho e no número das refeições ($0,9 \pm 0,2$ g vs. $1,6 \pm 0,1$ g e $10,8 \pm 0,8$ vs. $12,5 \pm 0,7$, respectivamente). Decréscimo significativo igualmente na quantidade de gordura do tecido celular subcutâneo ($7,3 \pm 0,4$ g vs. $13,1 \pm 1,2$ g), retroperitoneal ($8,1 \pm 1,2$ g vs. $11,5 \pm 1,0$ g) e hepático ($42,4 \pm 5,4$ mg/g vs. $55,6 \pm 3,8$ mg/g), assim como na concentração sérica de glicose ($145,4 \pm 10,5$ mg/dl vs. $173,1 \pm 8,1$ mg/dl), insulina ($0,46 \pm 0,04$ ng/ml vs. $0,85 \pm 0,017$ ng/ml) e leptina ($452,4 \pm 133$ pg/ml vs. $944,7 \pm 147,3$ pg/ml), quando comparado ao grupo ODL. A análise imuno-histoquímica no núcleo arqueado e porções parvocelular e magnocelular no núcleo paraventricular do grupo BG demonstrou aumento do neuropeptídeo Y em 43%, 43% e 61% e diminuição do hormônio alfa melanocítico em 35%, 175% e 67%, respectivamente, comparado ao grupo ODL ($p < 0,05$). Receptor serotoninérgico 1B aumentou em 58% na parte parvocelular e em 39% na parte magnocelular do núcleo paraventricular ($p < 0,05$). Após o *bypass* gástrico, comprovou-se decréscimo na expressão dos seguintes genes no núcleo arqueado e no tecido celular subcutâneo: receptores de lipoproteína de baixa densidade, leptina, desidrogenase alcoólica, desidrogenase hidroxidelta-5-esferóide, receptores de glucocorticóides, receptores alfa e beta de células T e o fator vascular regulador de hipertensão. **Conclusões:** O *bypass* gástrico em ratos obesos reduz o peso corporal, a ingesta alimentar, o número e o tamanho das refeições, a concentração sérica de glicose, insulina e leptina, associado a menor quantidade de neuropeptídeo Y, maior quantidade de hormônio alfa melanocítico e receptor serotoninérgico 1B, assim como alterações na expressão de genes no núcleo arqueado e no tecido celular subcutâneo.

Palavras-chave: obesidade, *bypass* gástrico, hipotálamo, ratos.

ABSTRACT

BIOCHEMICAL, NEUROHORMONAL AND GENETIC CHANGES AFTER GASTRIC BYPASS IN OBESE RATS

Background: Morbid obesity is endemic in the world and is successfully treated by Roux-en-Y gastric bypass. We hypothesize that the weight loss after gastric bypass, manifested by reduction of fat tissue deposition and improvement of metabolic indices of obesity, is related to hypothalamic changes in neuromodulators controlling food intake and with changes in gene expression in the hypothalamic arcuate nucleus and subcutaneous abdominal fat. **Method:** Obesity was induced in 24 3 weeks-old Sprague Dawley rats using high-energy diet for 7 weeks. A non-obese group fed regular chow diet (n=10) was used as control. Once the rats were obese, they were equally divided in three groups: i) GB fed *ad libitum* diet (GB); ii) Sham operation pair feeding diet (PF); iii) Sham operation fed *ad libitum* diet (SO). Postoperatively, body weight, food intake, meal size and meal number were daily measured. Rats were euthanized after 10 days and their plasma analyzed for glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides and leptin. Body fat composition was also analyzed. Immunohistochemical analysis of neuropeptide Y, alpha melanocyte stimulating hormone and serotonin 1B-receptors was performed in the hypothalamic arcuate and parvocellular and magnocellular parts of paraventricular nuclei. Hypothalamic arcuate nucleus and subcutaneous abdominal fat were analyzed for gene expression using Rat *Gene Chip U34A*. Data were analyzed using ANOVA and Tukey paired comparison, and considered statistically significant when $p < 0.05$. **Results:** Body weight was statistically higher in rats fed a high-energy diet than chow diet. GB and PF rats lost 16.1% and 12.7% of their body weight, respectively ($p < 0.05$). Body weight in GB (416.9 ± 23.3 g) and in PF (436.1 ± 13.9 g) was statistically less than in SO (484.4 ± 15.4 g). Weight loss in GB vs. PF was not different. Food intake significantly decreased in GB vs. SO (31.4 ± 3.5 kcal/day vs. 90.2 ± 3.4 kcal/day), predominantly by a decrease in meal size (0.9 ± 0.2 g vs. 1.6 ± 0.1 g) and meal number (10.8 ± 0.8 vs. 12.5 ± 0.7). After GB, a significant decrease in subcutaneous (7.3 ± 0.4 g vs. 13.1 ± 1.2 g), retroperitoneal (8.1 ± 1.2 g vs. 11.5 ± 1.0 g) and liver fat content (42.4 ± 5.4 mg/g vs. 55.6 ± 3.8 mg/g), as well as plasma concentration of glucose (145.4 ± 10.5 mg/dl vs. 173.1 ± 8.1 mg/dl), insulin (0.46 ± 0.04 ng/ml vs. 0.85 ± 0.017 ng/ml) and leptin (452.4 ± 133 pg/ml vs. 944.7 ± 147.3 pg/ml) occurred, compared to SO rats. Hypothalamic immunohistochemical analyses of GB vs. SO rats in arcuate nucleus and in parvocellular and magnocellular parts of paraventricular nucleus, show a decrease in neuropeptide Y by 43%, 43% and 61%, and an increase in alpha melanocyte stimulating hormone by 35%, 175% and 67%, respectively ($p < 0.05$). Serotonin 1B receptors increased by 58% in parvocellular and by 39% in magnocellular part of paraventricular nucleus ($p < 0.05$). After GB a decrease of the following transcripts in arcuate nucleus and subcutaneous abdominal fat occurred: low density lipoprotein, leptin, alcohol dehydrogenase, hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, glucocorticoid receptors, alpha and beta-chain T-cell receptors and hypertension-regulated vascular factor. **Conclusion:** Gastric bypass in obese rats reduced body weight, food intake, meal number, meal size, plasma concentration of glucose, insulin and leptin, associated with down-regulation of neuropeptide Y and up-regulation of alpha melanocyte stimulating hormone and serotonin 1B receptor, as well as modifications in gene expression in arcuate nucleus and subcutaneous abdominal fat.

Key-words: obesity, gastric bypass, hypothalamus, rats.

1 INTRODUÇÃO

Reconhece-se atualmente a disseminação de uma epidemia mundial de excesso de peso e de obesidade, que se definem como índice de massa corporal (IMC) maior que 25 e maior que 30, respectivamente, e que afeta aproximadamente 1,7 bilhões de indivíduos. Nos Estados Unidos, calcula-se que dois terços da população atinjam níveis considerados acima do peso normal, dos quais aproximadamente metade é considerada obesa. Associada à prevalência da obesidade, comorbidades como *Diabetes mellitus* tipo 2, hiperlipidemia, hipertensão arterial, doenças degenerativas e tumores, entre outras, são responsáveis por mais de 2,5 milhões de óbitos anualmente no mundo. Estima-se que sejam gastos mais de 100 bilhões de dólares por ano somente nos Estados Unidos, demonstrando assim os efeitos socioeconômicos dessa epidemia (STURM, 2003; ALLISON, ZANNOLLI e NARAYAN, 1999).

A obesidade resulta de uma combinação de fatores genéticos, ambientais, sociais, culturais e, até mesmo, comerciais. Em decorrência dessa multifatorialidade, múltiplas são as formas de tratamento, mas poucos métodos são eficazes. Infelizmente, as medicações disponíveis atualmente, com ou sem orientação nutricional, não têm apresentado resultados adequados por não proporcionar uma perda de peso sustentada ao longo dos anos. Para obesos refratários a tratamento clínico, o tratamento cirúrgico tem se tornado uma freqüente opção. Cirurgia bariátrica é indicada para pacientes com IMC maior do que 40 ou para pacientes com IMC maior do que 35 com significante comorbidades (BUCHWALD, AVIDOR, BRAUNWALD, JENSEN, PORIES, FAHRABACH e SCHOELLES, 2004).

Os procedimentos cirúrgicos descritos para o tratamento da obesidade baseiam-se em dois princípios: restrição alimentar mediante redução da cavidade gástrica; e menor absorção de nutrientes mediante *bypass* intestinal. Dentre as dezenas de procedimentos existentes, o

bypass gástrico, conhecido como operação de Fobi-Capella, envolve ambos os princípios. A perda de 81% do excesso de peso corporal em 30 meses, e de 70% em cinco anos, associada à habilidade de realizar essa operação de forma laparoscópica, elege o *bypass* gástrico como a operação bariátrica mais realizada mundialmente (WITTGROVE, CLARK e SCHUBERT, 1996). Além da perda de peso, a melhora das comorbidades como *Diabetes mellitus*, hipertensão arterial e hiperlipidemia aumenta a sobrevida dos pacientes. Outro fator importante é que os pacientes apresentam diminuição de apetite e alterações comportamentais, sugerindo que essa operação pode alterar a regulação da ingesta alimentar em nível do sistema nervoso central. Infelizmente os procedimentos bariátricos não são isentos de complicações, dentre os quais se destacam: fístulas, infecções, insuficiência respiratória, estenose de anastomoses, insuficiência hepática, litíase renal, anormalidades metabólica, diarreia crônica e a falha na perda de peso (BUCHWALD, AVIDOR, BRAUNWALD, JENSEN, PORIES, FAHRABACH e SCHOELLES, 2004).

Os mecanismos da indução da perda de peso após a cirurgia da obesidade, em particular do *bypass* gástrico, ainda não foram adequadamente investigados, mas provavelmente situam-se no sistema nervoso central, mediante alterações bioquímicas, neuro-hormonais e gênicas que induzem à perda de peso.

O principal centro regulador da ingesta alimentar é o hipotálamo, onde se desenvolve uma complexa interação entre neuropeptídeos, hormônios, monoaminas e neurotransmissores. Os dois principais peptídeos envolvidos na regulação da ingesta alimentar no hipotálamo são o orexigênico neuropeptídeo Y (NPY) e o anorexigênico hormônio alfa melanocítico (α -MSH) (TRITOS, VICENT, GILLETTE, LUDWIG, FLIER e MARATOS-FLIER, 1998). Ambos os peptídeos interagem com o sistema monoaminérgico, principalmente com a serotonina e seus receptores, regulando a fome e a saciedade. A serotonina inibe a ingesta

alimentar, agindo principalmente através do receptor 1B (5-HT-1B) (LAVIANO e MEGUID, 2003).

Utilizando técnicas de biologia molecular em diferentes animais de experimentação, transgênicos ou não, grandes avanços no entendimento da regulação da ingesta alimentar têm sido obtidos (TRITOS, VICENT, GILLETTE, LUDWIG, FLIER e MARATOS-FLIER, 1998). Como existe substancial homologia entre as várias espécies de mamíferos, a identificação de genes que regulam a ingesta alimentar tem sido constantemente investigada, com a finalidade de se desenvolverem novas drogas para o tratamento da obesidade. Apesar dos esforços e da quantidade de pesquisa nessa área, o conhecimento permanece limitado e fragmentado.

Portanto, a obesidade mórbida caracteriza-se como doença de proporções endêmicas, com etiologia multifatorial e cujo tratamento medicamentoso apresenta resultados insatisfatórios. O tratamento mais efetivo na atualidade baseia-se em procedimento cirúrgico que induz a restrição da ingesta alimentar e a menor absorção de nutrientes. Assim, a identificação dos mecanismos da perda de peso após cirurgia bariátrica utilizando avaliações bioquímicas, hipotalâmicas e gênicas pode contribuir substancialmente para o entendimento da regulação da ingesta alimentar e do metabolismo energético.

1.1 OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho centra-se no estudo das alterações metabólicas associadas ao *bypass* gástrico em ratos obesos mediante:

- a) indução de obesidade em ratos não geneticamente obesos;
- b) indução de perda de peso;
- c) análise bioquímica sérica de metabólitos e hormônios relacionados à obesidade;
- d) estudo das alterações imuno-histoquímicas em hormônios e receptores localizados no hipotálamo;
- e) análise quantitativa e qualitativa da expressão gênica no tecido hipotalâmico e no tecido celular subcutâneo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Define-se obesidade como a excessiva deposição de tecido adiposo em um organismo. Vários métodos são utilizados para se dimensionar o grau de obesidade de um indivíduo, como a bioimpedância, as tabelas de peso e altura, a medida da circunferência abdominal e o índice de massa corporal. Dentre esses, o melhor e o mais freqüente parâmetro utilizado é o do IMC, que se calcula tomando-se como base o peso corporal, em quilos, dividido pela altura, em metros quadrados (kg/m^2). Utilizando esse critério, indivíduos com $\text{IMC} \geq 30$ são considerados obesos (FINK, 2002). A classificação de peso, de acordo com o IMC, está apresentada na TABELA 1 (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 1998).

TABELA 1 – OBESIDADE E ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

<i>CLASSIFICAÇÃO</i>	<i>IMC</i>
ABAIXO DO PESO	$< 18,5 \text{ kg/m}^2$
PESO NORMAL	18,5 a 24,9 kg/m^2
SOBREPESO	25 a 29,9 kg/m^2
OBESO (CLASSE 1)	30 a 34,9 kg/m^2
OBESO (CLASSE 2)	35,0 a 39,9 kg/m^2
OBESO MÓRBIDO (CLASSE 3)	$\geq 40 \text{ kg/m}^2$

NOTA: IMC – índice de massa corporal.

Desde 1960, o número de indivíduos obesos cresce cada vez mais, e a percentagem de adultos acima de 20 anos cujo peso corporal ultrapassa o nível do peso adequado aumentou de

54,9% em 1960 para 74% em 1994 (FLEGAL, CARROLL, KUCZMARSKI E JOHNSON, 1998; MOKDAD, FORD, BOWMAN, DIETZ, VINICOR, BALES e MARKS, 2003). Estima-se que aproximadamente 97 milhões de adultos nos Estados Unidos estejam obesos, o que representa 55% da população daquele país. Registra-se esse aumento da prevalência da obesidade não só em países desenvolvidos, mas também naqueles em desenvolvimento (ABELSON e KENNEDY, 2004). Em países europeus, a prevalência da obesidade em adultos cuja idade oscila entre 40 a 60 anos varia de 15 a 44% em mulheres e de 10 a 18%, em homens. Em países orientais, a frequência da obesidade decai consideravelmente, indicando taxas de 3% da população da China e do Japão, mas, por outro extremo, há relatos de 41 a 70% na Austrália e Nova Zelândia (STEVENS e TRUESDALE, 2003). Outro importante registro destaca o aumento de obesidade em crianças. Calcula-se que 25% das crianças nos Estados Unidos estejam obesas, com a previsão de duplicação de tal incidência dentro dos próximos trinta anos (SUGERMAN, SUGERMAN, DEMARIA, KELLUM, KENNEDY, MOWERY e WOLFE, 2003). No Brasil, o número de adolescentes obesos triplicou de 1975 para 1997 (DA VEIGA, DA CUNHA e SICHIERI, 2004).

Em razão do considerável acometimento de comorbidades, estima-se que, anualmente, nos Estados Unidos, 280.000 óbitos estejam relacionados com obesidade, constituindo essa patologia a segunda maior causa de morte prevenível, perdendo em número somente para os riscos associados ao tabagismo (ALLISON, FONTAINE, MANSON, STEVENS e VANITALLIE, 1999). Presume-se que até mesmo um moderado ganho de peso contribua para a diminuição da expectativa de vida. Foi sugerido que aumento de 20% sobre o peso ideal diminui em 20% a expectativa de vida (FONTAINE, REDDEN, WANG, WESTFALL e ALLISON, 2003). Além do aumento de comorbidades, obesidade associa-se à discriminação, e à estigmatização social.

O custo anual americano com obesidade é de aproximadamente 100 bilhões de dólares (ALLISON, ZANNOLLI e NARAYAN, 1999; WOLF e COLDITZ, 1998). Além desse custo elevado, a totalidade de anos de trabalho perdidos por pacientes obesos tem recebido destaque na literatura atual. Para pacientes com 20 a 30 anos de idade e com IMC > 45, a probabilidade de anos de vida perdidos é de 13 anos para homens e de 8 anos para mulheres. Assim, para homens, tal condição representa 22% de redução na expectativa de vida, e, por extensão, profundo efeito negativo sobre a vida produtiva do indivíduo, situação que desencadeia, por sua vez, importante e comprometedor impacto socioeconômico (MANSON e BASSUK, 2003).

2.2 ETIOLOGIA

Obesidade manifesta-se como condição metabólica cuja etiologia reúne combinação de fatores ambientais, sociais e genéticos. Suspeita-se que fatores ambientais que promovem o aumento da ingesta calórica e a diminuição de atividade física, associados com predisposição genética, atuem como os mais importantes agentes desencadeadores da obesidade (LOOS e BOUCHARD, 2003). Dentre as doenças reconhecidas que causam obesidade destacam-se o hipotireoidismo, a doença de Cushing, os tumores e as lesões hipotalâmicas e os efeitos secundários de algumas medicações. Dentre as medicações, destacam-se os esteróides, a insulina, os hipoglicemiantes orais e as medicações psiquiátricas, como a olanzapina, a clozapina, o ácido valpróico e os antidepressivos.

2.2.1 Fatores Genéticos

Estudos sugerem que fatores genéticos sejam responsáveis por até 80% da predisposição de uma pessoa à obesidade. A evidência de alterações genéticas provém de estudos em famílias de obesos e em gêmeos idênticos. MAES, NEALE e EAVES (1997) realizaram estudo com mais de 100.000 indivíduos e correlacionaram o IMC com a hereditariedade. O IMC em gêmeos homozigóticos aponta índice de correlação de 0.74 e em dizigóticos de apenas 0.32. Em pais biológicos e em pais adotivos, o índice de correlação foi de 0.19 e 0.06, respectivamente.

Outro importante suporte para a etiologia genética da obesidade provém de estudos experimentais em animais. Existem vários modelos experimentais de obesidade em ratos e em camundongos, incluindo aqueles que pesquisam não apenas alterações gênicas únicas em ratos com deficiência de leptina, mas também alterações poligênicas naqueles que apresentam maior suscetibilidade à obesidade quando expostos a ingesta hipercalórica. Por outro lado, existem camundongos que se mostram resistentes à obesidade. Atualmente, mais de setenta genes foram identificados como associados à obesidade em mais de quinze tipos de espécies de roedores. Porém, os genes associados à obesidade variam entre as espécies, o que sugere que a obesidade esteja associada a alterações em diversos genes (BARSH, FAROOQI E O'RAHILLY, 2000).

Dentre as doenças genéticas associadas com obesidade, destacam-se as síndromes de Prader-Willi, de Cohen, de Alstorm, de Bardet-Biedl, de Borjeson-Forssman-Lchmann, e a osteodistrofia hereditária de Albright; porém os genes relacionados com a obesidade no que diz respeito a tais síndromes ainda não foram determinados, provavelmente em razão da origem poligênica dessas doenças. Casos comprovados de obesidade por alterações gênicas

são raros em humanos e têm fundamento em estudos nos quais os genes foram inicialmente identificados em modelos experimentais. Utilizando-se animais de laboratório, a identificação de genes associados com a obesidade permite um melhor entendimento da regulação não apenas da ingesta alimentar, mas também do metabolismo energético.

2.2.2 Fatores Ambientais e Psicológicos

Existem evidências de que a obesidade provém de fatores ambientais. Durante os últimos vinte e cinco anos houve acréscimo de aproximadamente 250 kcal de consumo diário de alimentos por pessoa, associado a aumento na quantidade de gordura e de carboidratos na dieta (PHILIPSON, 2001; GURR, 1995). Estima-se que a população americana consuma 3.800 calorias diariamente, o que representa quase o dobro do requerimento diário (ABELSON e KENNEDY, 2004). Isso decorre do fato de a comida ter se tornado abundante, mais acessível, e o volume e a quantidade das refeições ter aumentado. Outro fator ambiental que contribui para o recrudescimento da obesidade reside na diminuição da prática de atividades físicas em todas as faixas etárias, em escolas, em casa e no trabalho.

Muitos obesos aumentam a ingesta alimentar em resposta a variações específicas do estado emocional, como ansiedade, depressão ou, até mesmo, felicidade (WADDEN, SARWER, WOMBLE, FOSTER, MCGUCKIN e SCHIMMEL, 2001; FOSTER, WADDEN, PHELAN, SARWER e SANDERSON, 2001). O conflito que se estabelece em situações de enfrentamento entre a imagem que se traça a respeito do peso corporal ideal e a pressão exercida pela indústria da perda de peso, soma-se como importante fator psicológico que predispõe a frustrações, à perda da auto-estima, à depressão, contribuindo, assim relevantemente, para exacerbar as alterações emocionais e, em consequência, a ingesta

alimentar. MATZ, FOSTER, FAITH e WADDEN (2002) estudaram 79 pacientes obesos e concluíram que pacientes que iniciam tratamento para perda de peso não estão satisfeitos com a própria imagem corporal, possuem baixa auto-estima e sentem-se isolados socialmente. Porém, tais dados não esclarecem se tais fatores psicológicos associam-se à obesidade de forma primária ou secundária.

2.3 COMORBIDADES

Existem mais de quarenta comorbidades associadas à obesidade e podem ser didaticamente classificadas em cinco categorias: metabólicas, anatômicas, degenerativas, neoplásicas e psicológicas (KAPLAN, 2003). A TABELA 2 relaciona as principais alterações em cada categoria. Importante salientar que muitas comorbidades exacerbam a obesidade, como por exemplo, pacientes com artrite que, em consequência da imobilidade, são propensos a ficarem mais obesos, desencadeando, assim, um círculo vicioso (MANSON e BASSUK, 2003).

BUCHWALD, AVIDOR, BRAUNWALD, JENSEN, PORIES, FAHRABACH e SCHOELLES (2004) analisaram as comorbidades associadas a pacientes obesos submetidos a operações bariátricas, pesquisando 56 publicações da América do Norte, 58 européias e em 20 de outros países, totalizando 20.094 pacientes. Dentre as comorbidades destacam-se: doenças articulares degenerativas em 50,3%, refluxo gastrintestinal em 43,3%, hipercolesterolemia em 40,2%, dislipidemia em 35,6%, hipertrigliceridemia em 24,3%, hipertensão arterial em 35,4%, intolerância à glicose em 25,8%, depressão em 17,4% e *Diabetes mellitus* tipo 2 em 15,3%, dentre outras.

TABELA 2 – COMORBIDADES ASSOCIADAS À OBESIDADE

METABÓLICAS	
<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2	Colelitíase
Hipertrigliceridemia	Esteatose hepática
Hipercolesterolemia	Pancreatite
Hipertensão arterial	Disfunção plaquetária
ANATÔMICAS	
Apnéia do sono obstrutiva	Trombose venosa profunda
Refluxo gastroesofágico	Infecções fúngicas cutâneas
Incontinência urinária de estresse	Úlceras de decúbito
Estase venosa	Lesões por quedas
DEGENERATIVAS	
Aterosclerose cardiovascular	Doença articular degenerativa
Complicações da <i>Diabetes mellitus</i> (neurológicas, oftalmológicas e arteriais).	Patologias de discos vertebrais
Insuficiência cardíaca	
NEOPLÁSICAS	
Carcinoma de mama	Carcinoma de vesícula biliar
Carcinoma de ovário	Adenocarcinoma pancreático
Carcinoma de endométrio	Adenocarcinoma esofágico
Carcinoma de próstata	Carcinoma de células renais
Carcinoma colorretal	Linfoma Não-Hodgkin
PSICOLÓGICAS	
Ansiedade	Bulimia
Depressão	

2.4 REGULAÇÃO DA INGESTA ALIMENTAR

Desde 1940 vem sendo demonstrado que o hipotálamo atua como o principal centro regulador da ingesta alimentar. Esse processo envolve complexa interação entre hormônios, neuropeptídeos, monoaminas e neurotransmissores, que agem em diversas regiões do hipotálamo, denominadas núcleos hipotalâmicos (COSTENTIN, 2004). Tais regiões interagem anatômica e funcionalmente entre si, recebendo estímulos aferentes da periferia e modulando respostas eferentes, que, por fim, induzem ao aumento ou à diminuição da ingesta alimentar. Dentre as áreas e núcleos hipotalâmicos relacionados com a ingesta alimentar, destacam-se os núcleos arqueado, paraventricular, dorsomedial, ventromedial e a área hipotalâmica lateral (SCHWARTZ, WOODS, PORTE, SEELEY e BASKIN, 2000). Esses núcleos recebem sinais diretamente de hormônios, como a grelina gástrica, o NPY, o peptídeo YY, o hormônio α -MSH, a insulina, a leptina, além de receberem sinais de órgãos periféricos por meio de fibras vagais aferentes que atingem a região ventrolateral da medula e, posteriormente, atingem o hipotálamo, modulando assim a ingesta alimentar. Outro fator importante é que o hipotálamo possui conexões com o sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático, controlando a atividade de diversos órgãos, como a do pâncreas, a da supra-renal e a do fígado (INUI E MEGUID, 2003).

Em se tratando de regiões hipotalâmicas e de hormônios que regulam a ingesta alimentar, o núcleo arqueado, o neuropeptídeo Y e o hormônio α -MSH são os mais estudados (SCHWARTZ, WOODS, PORTE, SEELEY e BASKIN, 2000).

Os hormônios que regulam a ingesta alimentar podem ser didaticamente divididos em mediadores de curta e de longa duração (BATTERHAM, COWLEY, SMALL, HERZOG, COHEN, DAKIN, WREN, BRYNES, LOW, GHATEI, CONE e BLOOM, 2002). Os

hormônios de curta duração agem de acordo com o ritmo circadiano da ingesta alimentar, variando, assim, de refeição para refeição. A colecistoquinina e a grelina destacam-se como dois hormônios que agem dessa forma e desempenham funções opostas na regulação do apetite. A colecistoquinina, liberada pelo trato gastrointestinal durante as refeições, promove sensação de saciedade, desencadeando o término da refeição (COSTENTIN, 2004). A grelina, produzida no fundo gástrico, impõe-se como potente estimulador do apetite, e altas concentrações séricas desse hormônio são encontradas momentos antes do início das refeições. Ao término da refeição, os níveis de grelina diminuem rapidamente, reduzindo o apetite (CUMMINGS, WEIGLE, FRAYO, BREEN, MA, DELLINGER e PURNELL, 2002).

Dentre os mediadores de longa duração, destacam-se a leptina, que é liberada na corrente sanguínea de acordo com a quantidade de tecido adiposo. A leptina apresenta-se sob a forma de hormônio secretado principalmente por adipócitos, e entre suas principais funções destaca-se uma: a comunicação entre o sistema nervoso central e os depósitos de energia periféricos, sob a forma de gordura. A leptina guarda proporção em relação à quantidade de gordura corporal, circula livremente e entra no sistema nervoso central proporcionalmente à sua concentração plasmática. O principal local de ação centra-se no hipotálamo, e a ausência desse hormônio pode desencadear uma série de respostas neuroendócrinas com a finalidade de conservar energia, alterando o balanço entre peptídeos orexigênicos e anorexigênicos (FRIEDMAN e HALAAS, 1998). Assim, quando o nível sérico de leptina diminui, neurônios sensoriais estimulam a ingesta alimentar. Outros hormônios também participam da ingesta alimentar: o recém descoberto polipeptídeo YY, que é secretado por células neuroendócrinas no intestino delgado e cólon, é um mediador intermediário. Doses de polipeptídeo YY inibem a ingesta alimentar por até doze horas em humanos e em roedores (BATTERHAM, COWLEY, SMALL, HERZOG, COHEN, DAKIN, WREN, BRYNES, LOW, GHATEI,

CONE e BLOOM, 2002). Outro peptídeo é o NPY, que age no hipotálamo aumentando a ingesta alimentar. Neurônios hipotalâmicos adjacentes produzem o hormônio α -MSH, que diminui a ingesta alimentar. A co-localização de neurônios que atuam em funções opostas, em nível do hipotálamo, elege essa área do sistema nervoso central, principalmente os núcleos arqueado e paraventricular, como região freqüentemente analisada em estudos sobre ingesta alimentar.

A TABELA 3 relaciona os principais moduladores da ingesta alimentar no hipotálamo.

TABELA 3 – MODULADORES HIPOTALÂMICOS DA INGESTA ALIMENTAR

<i>MODULADORES</i>	<i>INGESTA ALIMENTAR</i>
Leptina	↓
Grelina	↑
Colecistoquinina	↓
Poli-peptídeo YY	↓
Neuropeptídeo Y	↑
Hormônio alfa melanocítico	↓
Serotonina	↓

O NPY, descoberto em 1982, é constituído de 36 aminoácidos e é o mais potente e bem caracterizado indutor da ingesta alimentar (TATEMOTO, CARLQUIST e MUTT, 1982). Quarenta por cento do NPY é produzido no núcleo arqueado, e o restante é produzido no complexo dorsovagal da medula, região que recebe estímulos aferentes provenientes do trato gastrointestinal e que projeta fibras para o núcleo hipotalâmico paraventricular e dorsomedial. O efeito orexigênico desse peptídeo tem sido demonstrado pela sua administração no hipotálamo em doses únicas ou contínuas, o que induz à hiperfagia e ao aumento de peso

(STANLEY e LEIBOWITZ, 1985; STANLEY, KYRKOULI, LAMPERT e LEIBOWITZ, 1986; HEINRICHS, MENZAGUI e KOOB, 1998). Por outro lado, a administração de antagonistas dos receptores de NPY, principalmente dos contra-receptores 1 e 5, inibe a hiperfagia, observada em ratos em jejum (PARKER, VAN HEEK e STAMFORD, 2002). Assim, a indústria farmacêutica pesquisa drogas que bloqueiem seletivamente os receptores 1 e 5 para tratar obesidade (PARKER, VAN HEEK, STAMFORD, 2002); porém, apesar dessa propriedade orexigênica, o NPY não se destaca como o único peptídeo envolvido na regulação da ingesta alimentar, visto que camundongos que não expressam NPY apresentam ingesta alimentar normal e possuem fenótipo normal (ERICKSON, CLEGG e PALMITER, 1996).

Por sua vez, o hormônio α -MSH exerce função inversa à do NPY. Consiste em um tridecapeptídeo que se origina da molécula de pró-opiomelanocortina e seu efeito sobre a regulação do apetite vem sendo documentado em vários experimentos. A administração do hormônio α -MSH e de agonistas, como o MT II, induz a diminuição da ingesta alimentar e do peso corporal (FAN, BOSTON, KESTERSON, HRUBY e CONE, 1997; GRILL, GINSBERG, SEELEY e KAPLAN, 1998; MCMINN, WILKINSON, HAVEL, WOODS e SCHWARTZ, 2000). Por outro lado, a administração de antagonistas, como o SHU-9119 e o HSO14, estimula a ingesta alimentar (KASK, PAHKLA, IRS, RAGO, WIKBERG e SCHIOTH, 1999; GIRAUDO, BILLINGTON e LEVINE, 1998). Várias regiões hipotalâmicas expressam os receptores do hormônio α -MSH, dentre as quais se destacam os núcleos arqueado, paraventricular, dorsomedial, ventromedial e o hipotálamo lateral (BAGNOL, LU, KAELEN, DAY, OLLMAN, GANTZ, AKIL, BARSH e WATSON, 1999). Assim como receptores de NPY, agonistas de receptores de α -MSH, principalmente os receptores 3 e 4, vêm sendo investigados como potenciais drogas para o tratamento da

obesidade (MACNEIL, HOWARD, GUAN, FONG, NARGUND, BEDNAREK, GOULET, WEINBERG, STRACK, MARSH, CHEN, SHEN, CHEN, ROSENBLUM, MACNEIL, TOTA, MACINTYRE e VAN DER PLOEG, 2002).

Além dos neuropeptídeos, o sistema monoaminérgico também participa da regulação da ingesta alimentar, constituindo o princípio ativo da grande maioria das drogas antiobesidade. Dentre as monoaminas, a serotonina inibe o apetite. Vários estudos demonstram que a inoculação de agentes serotoninérgicos no hipotálamo resulta na diminuição da ingesta alimentar, assim como a utilização de antagonistas conduz a efeito oposto (LEIBOWITZ, WEISS e SHOR-POSNER, 1988; LAVIANO e MEGUID, 2003). Dentre os receptores serotoninérgicos, o receptor 1B, quando estimulado, induz à diminuição da ingesta alimentar, e grupos neuronais que expressam esses receptores localizam-se na área hipotalâmica lateral e nos núcleos paraventricular, ventromedial e dorsomedial (MAKARENKO, MEGUID e UGRUMOV, 2002). Além de diminuir a ingesta alimentar em nível hipotalâmico, a serotonina desempenha muitas outras funções. Por esse motivo, agentes serotoninérgicos, como a sibutramina, fenfluramina, sertralina e fluoxetina possuem vários efeitos colaterais, o que limita o uso desses agentes como drogas antiobesidade (PEDERSON, ROERIG e MITCHELL, 2003). Dentre os efeitos colaterais, destacam-se a hipertensão pulmonar, a cefaléia, a constipação, a náusea e a hipertensão arterial (SCHEEN e LEFEBVRE, 1999).

Outros fatores associam-se à regulação da ingesta alimentar. Acredita-se que a presença do bolo alimentar no interior do trato gastrintestinal atue como potente estímulo mecânico capaz de desencadear a distensão gástrica. Receptores químicos no estômago ativam fibras vagais aferentes que se projetam para o núcleo do trato solitário (KLEIN, 2003). Esses sinais induzem à saciedade por meio de conexões entre o núcleo do trato solitário e as

regiões hipotalâmicas. Outros sinais provenientes das alças intestinais, como os quimiorreceptores e, provavelmente, os barorreceptores percebem a presença de nutrientes no interior da alça intestinal e também contribuem como agentes reguladores da ingesta alimentar.

O exato mecanismo da regulação da ingesta alimentar ainda permanece não elucidado. Assim, o estudo das alterações moleculares contribui para um maior entendimento dessa regulação. Este é o objeto da seção a seguir.

2.5 ALTERAÇÕES MOLECULARES

A utilização de técnicas de biologia molecular na identificação de fatores gênicos relacionados com a obesidade registra importante progresso nos últimos anos. Mutações gênicas associadas à obesidade em camundongos têm sido clonadas, e várias mutações homólogas são relacionadas com obesidade em humanos (BARSH, FAROOQI e O'RAHILLY, 2000). Assim, em razão tanto da similaridade quanto da homologia entre o genoma humano e o de roedores, modelos experimentais destacam-se como importante forma de estudo de diversas doenças. Porém, fatores genéticos específicos à obesidade dificilmente são determinados em decorrência da concomitante ação de fatores ambientais e da grande variabilidade entre as pessoas (MAES, NEALE e EAVES, 1997).

Estima-se que o ser humano possua aproximadamente 100 trilhões de células, e, surpreendentemente, todas dispõem de idêntico material genético; no entanto, a expressão dos genes no interior de cada célula é variável de tecido para tecido. Por esse motivo, neurônios do tecido hipotalâmico e células do tecido adiposo contêm os mesmos genes, embora o grau

de expressão do produto, ou seja, a quantidade de RNA mensageiro (RNAm) que codificará uma proteína, apresenta-se de forma diferente.

O gene é composto de seqüências de nucleotídeos responsáveis pela produção do RNAm, que, por sua vez, será responsável pela produção de uma proteína, a qual, dependendo da quantidade e do local em que esteja sendo produzida, poderá manter a homeostase ou determinar uma doença. Nesse processo de síntese protéica, o RNAm desempenha importante função. Como por exemplo, existem genes que regulam a produção de NPY, responsável pelo aumento da ingesta alimentar, e outros genes que regulam a produção do hormônio α -MSH, que exerce função inversa. Assim, quando uma determinada célula é estimulada a produzir maior quantidade de uma dada proteína, impõe-se que a expressão do gene responsável pela codificação daquela proteína esteja aumentada, o que pode ser mensurado pela quantidade do RNAm.

Atualmente, através de “*microarray*” ou “*gene chips*”, é possível quantificar os níveis de expressão de mais de 40.000 RNAm ao mesmo tempo em um determinado tecido, ou em um grupo de células (LIPSHUTZ, FODOR, GINGERAS e LOCKHART, 1999). Dessa forma é possível determinar os genes ativados após um dado estímulo, como exemplo, identificar os genes ativados durante uma neoplasia ou os genes ativados após cirurgia bariátrica (DERISI, PENLAND, BROWN, BITTNER, MELTZER, RAY, CHEN, SU e TRENT, 1996; COLE e ISIK, 2002).

Dentre as vantagens oferecidas pelo estudo da expressão de milhares de genes ao mesmo tempo, destaca-se a oportunidade de se analisar detalhadamente uma determinada doença sem a necessidade de que exista um gene já pré-determinado, com função já conhecida, e que se relacione com a doença em estudo. Evitam-se, dessa forma, idéias preconcebidas e possibilita a descoberta de novos genes. A utilização de *microarrays* permite

a descoberta de genes que, em muitos casos, sequer se imaginaria guardarem relação com uma determinada doença (MIDDLETON, MIRNICS, PIERRI, LEWIS e LEVITT, 2002).

Várias mutações relacionadas com obesidade acontecem espontaneamente em camundongos. Dentre os genes conhecidos que causam obesidade, destacam-se os relacionados com a deficiência de leptina ou a deficiência de seu receptor. Tanto a clonagem de camundongos obesos *ob/ob* e *db/db* como a posterior caracterização dos seus produtos demonstram que esses genes são responsáveis pela produção de leptina e do receptor de leptina, respectivamente. Camundongos portadores de mutações *ob* ou *db* apresentam fenótipos idênticos, caracterizados por obesidade, hiperfagia, baixa temperatura corporal, resistência à insulina e suscetibilidade ao desenvolvimento de *Diabetes mellitus* (ZHANG, PROENCA, MAFFEI, BARONE, LEOPOL e FRIEDMAN, 1994; TARTAGLIA, DEMBSKI, WENG, DENG, CULPEPPER, DEVOS, RICHARDS, CAMPFIELD, CLARK e DEEDS, 1995). Porém, apesar de pacientes obesos apresentarem aumento na quantidade de leptina circulante, os mecanismos de resistência à leptina em seres humanos é desconhecido e raros casos são descritos acusando deficiência de leptina ou de seu receptor (FRIEDMAN e HALAAS, 1998).

Mutações nos genes responsáveis pela produção da pró-opiomelanocortina, molécula precursora dos hormônios α -MSH e adrenocorticotrófico, têm sido descritas em humanos e em camundongos (KRUDE, BIEBERMANN, LUCK, HORN, BRABANT e GRUTERS, 1998; WARDLAW, 2001). Em razão de o hormônio α -MSH diminuir a ingesta alimentar, essas alterações desencadeiam obesidade, entre outras alterações associadas à deficiência de hormônio adrenocorticotrófico.

Em 1998, YEO, FAROOQI, AMINIAN, HALSALL, STANHOPE e O'RAHILLY e VAISSE, CLEMENT, GUY-GRAND e FROGUEL descreveram mutações no receptor 4 do hormônio α -MSH. Mais de trinta mutações nos genes responsáveis pela produção desse receptor são descritas e vêm sendo relacionadas com obesidade. Porém, assim como alterações na produção de leptina, a frequência de mutações do receptor 4 é irrelevante em seres humanos. Estima-se que 0,5% a 4% dos pacientes obesos apresentem alterações nesse receptor (MIRAGLIA DEL GIUDICE, CIRILLO, NIGRO, SANTORO, DURSO, RAIMONDO, COZZOLINO, SCAFATO e PERRONE, 2002; FAROOQI, KEOGH, YEO, LANK, CHEETHAM e O'RAHILLY, 2003).

Além das mutações em genes responsáveis pela codificação da leptina, do NPY e do hormônio α -MSH, outras mutações gênicas têm sido descritas e relacionadas com obesidade. Apesar de essas mutações em seres humanos registrarem-se com menor frequência, tais estudos aumentam o entendimento a respeito do processo de regulação da ingesta alimentar. Estima-se que, atualmente, mais de 90 genes tenham sido identificados como correlacionados com obesidade e mais de 150 novas drogas estejam sendo investigadas para o tratamento desta doença (SNYDER, WALTZ, PERUSSE, CHANGNON, WEISNAGEL, RANKINEN e BOUCHARD, 2004; YANOVSKI e YANOVSKI, 2002).

2.6 TRATAMENTO

2.6.1 Tratamento Não Cirúrgico

O tratamento da obesidade baseia-se em três princípios: redução de calorias ingeridas por meio de dietas e de medicações; aumento do gasto energético mediante exercício; e

controle da absorção alimentar em nível intestinal. Infelizmente, tais formas de tratamento requerem mudanças comportamentais ou uso contínuo de medicações, o que tem sido provado ser extremamente difícil.

Atualmente, o tratamento medicamentoso da obesidade é indicado para pacientes que possuem IMC maior que 30 ou pacientes com IMC entre 27 e 29,9 que apresentam comorbidades, como hipertensão arterial ou *Diabetes mellitus* (KLEIN, 2003). As drogas utilizadas no tratamento da obesidade, com exceção do orlistat e da sibutramina, são aprovadas para uso temporário, o que dificulta o tratamento, já que obesidade manifesta-se como doença crônica que apresenta recorrência quando a medicação é interrompida (SJOSTROM, RISSANEN, ANDERSEN, BOLDRIN, GOLAY, KOPPESCHAAR, KREMPF, RISSANEN e ANDERSEN, 1998; JAMES, ASTRUP, FINER, HILSTED, KOPELMAN, ROSSNER, SARIS e VAN GAAL, 2000). Com exceção do orlistat, que inibe tanto a absorção quanto a digestão intestinal da gordura, as drogas utilizadas no tratamento da obesidade atuam como agentes inibidores da ingesta alimentar, reduzindo o volume e a frequência das refeições. Chega-se a esse efeito anorexigênico pela alteração da regulação monoaminérgica no hipotálamo. Outro importante fator é que o tratamento farmacológico concomitante com um programa para perda de peso, mediante educação dietética aliada a modificações comportamentais incluindo aconselhamento, é mais efetivo do que tratamento farmacológico apenas (WADDEN, BERKOWITS, SARWER, PRUS-WISNIEWSKI e STEINBERG, 2001).

Com a prevalência da obesidade, o interesse comercial na venda de produtos para prevenir ou para reverter os problemas provocados por essa doença tem aumentado. Atualmente existem inúmeras formas de dieta alimentar propostas, o que dificulta a escolha de uma forma individualizada para se perder peso. Programas dietéticos anunciam efeitos

aparentemente bem-sucedidos, porém sem publicar dados que suportem a veracidade dos resultados proclamados. Devido aos poucos estudos controlados durante longo período para se avaliar a eficácia das dietas isoladamente, drogas antiobesidade tem sido associadas ao tratamento dietético (HAMILTON e GREENWAY, 2004).

Dentre as drogas utilizadas, destacam-se a sibutramina e o orlistat. A sibutramina induz à saciedade pela inibição da reutilização cerebral da norepinefrina, da serotonina e da dopamina. A perda de 5% a 10% do peso corporal é maior do que o obtido com placebo. Aproximadamente 80% dos pacientes que fazem uso contínuo da sibutramina são capazes de manter a perda de peso e apresentam melhora nos níveis glicêmicos e lipídicos; porém, apenas 13,4% dos pacientes apresentam perda de mais de 10% do peso corporal, e o uso dessa medicação não é livre de efeitos colaterais, dentre os quais se destacam: hipertensão arterial, taquicardia, cefaléia, insônia e constipação (MCMAHON, FUJIOKA, SINGH, MENDEL, ROWE, ROLSTON, JOHNSON e MOORADIAN, 2000). Outra droga comumente utilizada é o orlistat, que inibe a digestão e a absorção de gorduras pela ligação com lipases intestinais secretadas na luz intestinal. DAVIDSON, HAUPTMAN, DIGIROLAMO, FOREYT, HALSTED, HERBER, HEIMBURGER, LUCAS, ROBBINS, CHUNG e HEYMSFIELD (1999) estudaram o uso de 120 mg de orlistat três vezes ao dia durante dois anos. No primeiro ano, o uso de orlistat foi associado a perda de peso de $8,76 \pm 0,37$ kg comparado com placebo ($5,81 \pm 0,67$ kg), porém durante o segundo ano existiu ganho de peso de $3,2 \pm 0,45$ kg. A utilização dessa droga foi associada à melhora do perfil lipêmico e glicêmico. Dentre os efeitos colaterais, destacaram-se aumento no número de evacuações, fezes pastosas ou líquidas e incontinência fecal. Outro fator importante é que o tratamento com orlistat é associado à diminuição de vitaminas lipossolúveis, o que requer tratamento multivitamínico diário (HAUPTMAN, LUCAS, BOLDRIN, COLLINS e SEGAL, 2000).

Assim, o tratamento farmacológico da obesidade produz perda de peso de aproximadamente 5 a 15% durante o primeiro ano; no entanto, além de efeitos colaterais associados a medicações, destaca-se que a interrupção do tratamento leva ao ganho de um terço do peso perdido dentro do primeiro ano (KLEIN, 2003).

2.6.2 Tratamento Cirúrgico

O principal motivo da crescente utilização de cirurgia bariátrica no tratamento de obesidade centra-se no significativo índice de recorrência de ganho de peso após o tratamento clínico ou dietético. Assim, para pacientes refratários a terapias convencionais, a cirurgia bariátrica impõe-se como método eficaz para induzir perda de peso sustentada e reverter comorbidades. A habilidade de realizar essa operação de forma laparoscópica tem tornado esse procedimento extremamente popular. Segundo a Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica, os membros dessa Sociedade realizaram 63.100 intervenções cirúrgicas nos Estados Unidos no ano de 2002, sendo que no ano de 1999 foram apenas 28.800 procedimentos (AMERICAN SOCIETY OF BARIATRIC SURGERY, 2002).

Indica-se tratamento cirúrgico a pacientes obesos com $IMC \geq 40$ e para pacientes com IMC de 35 a 39,9 portadores de comorbidades de difícil controle. As operações bariátricas baseiam-se em dois princípios: restrição e malabsorção. Uma pequena neocavidade gástrica é criada para limitar a quantidade de alimentos ingeridos e induzir à saciedade precoce, e um *bypass* gástrico é criado para limitar a quantidade calórica a ser absorvida pelo intestino. Utilizando um ou ambos desses princípios, muitas técnicas cirúrgicas existem e podem ser didaticamente divididas em três formas: procedimentos malabsortivos, restritivos e mistos.

2.6.2.1 Procedimentos Malabsortivos

Dentre os procedimentos que induzem malabsorção, destacam-se os *bypass* jejunoileal e os jejunocolônicos. Em 1953, o Dr. Richard Varco realizou o primeiro *bypass* jejunoileal, e KREMEN, LINNER e NELSON, em 1954, foram os primeiros autores a publicar os efeitos da utilização de *bypass* jejunoileal como meio capaz de reduzir o peso corporal. O *bypass* intestinal foi realizado sob diversas formas e comprimentos, com anastomose jejunoileal ou jejunocolônica. Tais operações alteram o comprimento do intestino delgado, com o objetivo de provocar a malabsorção. Dentre as vantagens desses procedimentos destaca-se não apenas a grande perda de peso de forma sustentada, mas também o menor esforço do paciente. Apesar dos bons resultados iniciais em relação à perda de peso, tais procedimentos apresentaram elevados índices de morbidade e de mortalidade. Complicações como alterações eletrolíticas, diarreia de difícil tratamento, nefrolitíase, insuficiência hepática, desconforto abdominal e falência da perda de peso são frequentes (IBER e COPPER, 1977; PAYNE, DEWIND e COMMONS, 1963; PAYNE e DEWIND, 1969; MACLEAN, 1976).

2.6.2.2 Procedimentos Restritivos

Os procedimentos restritivos baseiam-se na criação de uma pequena cavidade gástrica, que induz à saciedade precoce, e à criação de uma pequena abertura entre essa neocavidade e o restante do estômago, prolongando assim essa mesma saciedade. Esses procedimentos incluem uma variedade de gastroplastias e de bandas gástricas. São operações, do ponto de vista técnico, de fácil realização por não requererem anastomoses nem desvios intestinais, e não estão associadas à malabsorção de proteínas, de minerais e de vitaminas. Porém esses

procedimentos requerem a cooperação do paciente, visto que a ingesta de líquido hipercalórico não é inibida pela pequena cavidade gástrica. Dentre as desvantagens destacam-se: dilatação da bolsa gástrica, estenoses e erosões associadas ao uso de materiais protéticos ao redor da bolsa gástrica.

PRINTEN e MASON realizaram a primeira gastroplastia horizontal em 1973. Inicialmente utilizaram um grampeador colocado na pequena curvatura em direção à grande curvatura gástrica. Esse procedimento era tecnicamente fácil de ser realizado e, assim, o bolo alimentar não era desviado em nenhuma porção da cavidade gástrica. Porém esse procedimento apresentou recorrência de ganho de peso corporal como consequência não só da dilatação do conduto alimentar, mas também do rompimento da linha de grampeadores e, ainda, da ausência de malabsorção intestinal.

MASON, em 1982, descreveu a gastroplastia vertical para tratamento de obesidade. Essa operação baseia-se na realização de uma gastroplastia vertical, inicialmente realizada com grampeadores sem partição gástrica, e atualmente realizando completa divisão entre a bolsa gástrica e o fundo gástrico. Um segmento de tela de polipropileno, dacron ou silicone é fixado em redor da bolsa gástrica para evitar dilatação. A literatura apresenta resultados conflitantes a respeito da utilização dessa técnica cirúrgica. Um recente estudo, realizado por BALSIGER, POGGIO, MAI KELLY e SARR (2000), documenta bons resultados em apenas 20% dos casos após utilização dessa técnica, com um seguimento de 10 anos. De 70 pacientes estudados, apenas 14 apresentaram perda de mais de 50% do excesso de peso corporal. Dentre as complicações mais frequentes, destacam-se vômitos semanais em 21% e pirose em 16% dos pacientes. Quatorze pacientes foram submetidos a outros procedimentos bariátricos, principalmente o *bypass* gástrico. Contraditoriamente, estudos europeus utilizando a mesma técnica demonstram perda do excesso de peso corporal de 57% em dois anos, 51,6% em 5

anos e de 45,1% em 10 anos. Perda de peso não satisfatória, definida como menor que 30%, ocorreu com 18% dos pacientes que realizaram a gastroplastia clássica descrita por Mason, e em apenas 5% com a completa divisão do estômago entre as linhas de sutura mecânica (TOPPINO, MORINO, CAPUZZI, MISTRANGELO, CARRERA e MORINO, 1999).

KUZMAK, YAP, MCGUIRE, DIXON e YOUNG descreveram, em 1990, a utilização de bandas gástricas de silicone, ajustáveis ao redor da porção cárdica do estômago, criando uma neocavidade de 10 a 15 ml com uma estreita abertura para o restante da cavidade gástrica. Mediante tal procedimento, tornaram possível aumentar ou diminuir o tamanho da bolsa gástrica, controlando, dessa forma, a ingesta alimentar. Dentre as vantagens deste procedimento incluem-se tanto a reversibilidade do procedimento quanto a não necessidade de se utilizarem grampeadores no estômago. No tocante a complicações, destacam-se: a migração do anel, a erosão para o interior da cavidade gástrica, a dilatação esofágica e a reação ao corpo estranho. Estudos europeus demonstram que essa técnica cirúrgica é associada a menor tempo de internação, baixos índices de complicações e perda do excesso de peso corporal de 40 a 70 % (O'BRIEN, BROWN, SMITH, MCMURRICK e STEPHENS, 1999; BELACHEW, LEGRAND, VINCENTI, DEFFECHEREUX, JOURDAN, MONAMI e JACQUET, 1995; CHELALA, CADIÈRE, FAVRETTI, HIMPENS, VERTRUYEN, BRUYNS, MAROQUIN e LISE, 1997; FAVRETTI, CADIÈRE, SEGATO, BUSETTO, LOFFREDO, VERTRUYEN, ENZI, CANIATO, DE MARCHI e LISE, 1998). Nos Estados Unidos esse procedimento não é utilizado com frequência em razão de a liberação do uso de anéis de silicone ter sido aprovada somente em 2001, limitando, assim, a experiência com esse procedimento.

WEISS, NEHODA, LABECK, PEER-KUHBERGER, KLINGER, GADENSTATTER, AIGNER e WETSCHER (2000) reportam dilatação esofágica em 27,9% dos pacientes

submetidos a essa técnica. DE MARIA, SUGERMAN, MEADOR, DOTY, KELLUM, WOLFE, SZUCS e TURNER (2001) relatam que 41% dos pacientes necessitaram de remoção do anel pela ocorrência de complicações, como dismotilidade esofágica, diminuição do relaxamento do esfíncter esofágico inferior, fístulas, infecção, erosão e perda de peso inadequada. Novas bandas gástricas vêm sendo utilizadas com o objetivo de se obter baixa pressão sobre a parede esofágica e, recentemente, CEELLEN, WALDER, CARDON, VAN RENTERGHEM, HESSE, EL MALT e PATTYN (2003) reportaram perda de 47,4% do excesso de peso corporal, porém com significativos índices de reoperação.

2.6.2.3 Procedimentos Mistos

Dentre os procedimentos mistos, destacam-se o *bypass* gástrico e as derivações biliopancreáticas, com ou sem desvio duodenal.

2.6.2.3.1 *Bypass* Gástrico

MASON e ITO, em 1967, observando que pacientes submetidos à gastrectomia a Billroth II por úlceras pépticas apresentavam perda de peso, descreveram o primeiro tratamento de obesidade mediante redução da cavidade gástrica. Posteriormente, esse procedimento passou a ser chamado de *bypass* gástrico. Em 1978, MASON, PRINTEN, BLOMMERS e SCOTT reportaram a experiência de *bypass* gástrico realizado em 625 pacientes. Esses autores realizaram transecção horizontal da cavidade gástrica, criando um reservatório de 100 a 150 ml e reconstituíram o trânsito alimentar com gastrojejunostomia em alça. Os pacientes apresentaram perda de 55% do excesso de peso corporal, e houve

importante redução das comorbidades, como *Diabetes mellitus* e hipertensão arterial. Em 1977, ALDEN introduziu a utilização de grampeadores cirúrgicos em cirurgia bariátrica, reduzindo assim a dificuldade técnica da operação. Nesse mesmo ano, GRIFFEN, YOUNG e STEVENSON iniciaram a realização de gastrojejunostomia em Y de Roux, para prevenir o refluxo biliar, o que foi um grande avanço em cirurgia bariátrica.

Em 1983, TORRES, OCA e GARRISON realizaram procedimentos de gastrojejunostomia em Y de Roux e confecção da neocavidade gástrica vertical utilizando a pequena curvatura; em 1984, LINNER introduziu a utilização de um anel de silicone e, posteriormente, de uma banda fascial ao redor da neocavidade gástrica para prevenir dilatação.

WITTGROVE, CLARK e SCHUBERT, em 1996, foram os primeiros a descrever a realização laparoscópica do *bypass* gástrico em Y de Roux. Esses autores criaram uma neocavidade gástrica de 15 a 30 ml, isolada do restante do estômago, e realizaram gastrojejunoanastomose constituindo uma alça de 75 cm em Y de Roux. A perda do excesso de peso foi de 81% a 95% em 12 e 30 meses, respectivamente, sem registro de ocorrência de mortalidade nesse estudo.

SCHAUER, em 2003, realizou uma metanálise dos resultados associados ao *bypass* gástrico. A pesquisa demonstrou que o tempo de internação varia de 4 a 8 dias, complicações per-operatórias giram em torno de 3 a 20% e a mortalidade é de 1%. As complicações mais comuns nos primeiros trinta dias são: o tromboembolismo pulmonar (1 a 3%), as fístulas intestinais (1 a 5%) e as estenoses anastomóticas (3 a 10%). Dentre as complicações tardias, destacam-se as hérnias incisionais (5 a 24%), as úlceras marginais (3 a 10%) e a obstrução intestinal (1 a 3%). Complicações nutricionais também ocorrem e se manifestam, sobretudo, por deficiência de vitamina B₁₂ e pela ocorrência de anemia ferropriva, o que pode ser tratado

preventivamente com suplementação. Desnutrição e de hipoalbuminemia raramente ocorrem. A perda de peso em longo prazo situa-se entre 49 a 62% do excesso de peso corporal.

Recentemente, SCHAUER, IKRAMUDDIN, HAMAD, EID, MATTAR, COTTAM, RAMANATHAN e GOURASH (2003) publicaram uma série de dois mil procedimentos, realizados entre julho 1997 e janeiro de 2003, com pacientes apresentando perda de excesso de peso de 65 a 70% em um período de cinco anos. Um estudo com avaliação em longo prazo foi realizado por PORIES, SWANSON, MACDONALD, LONG, MORRIS, BROWN, BARAKAT, DERAMON, ISRAEL e DOLEZAL (2000). Esses autores reportam perda de 66% do excesso de peso corporal em dois anos e de 47% em 14 anos, demonstrando ganho de 19% do peso em um seguimento de longo prazo de 14 anos.

BUCHWALD, AVIDOR, BRAUNWALD, JENSEN, PORIES, FAHRABACH e SCHOELLES (2004) analisaram 136 estudos publicados de 1990 a 2003, totalizando 22.094 pacientes, com o objetivo de determinar o impacto da cirurgia bariátrica na perda de peso, mortalidade operatória e redução de sintomas provocados por comorbidades. O IMC médio pré-operatório dos pacientes foi de 46,9. Utilizando-se metanálise, a percentagem de perda de excesso de peso foi de 61,2% para todos os pacientes, 47,5% para pacientes submetidos à banda gástrica, 61,6% para pacientes com *bypass* gástrico, 68,2% com gastroplastia vertical, principalmente associada com banda gástrica, e 70,1% com derivação biliopancreática. Constatou-se mortalidade operatória de 0,1% para os procedimentos de banda gástrica e de gastroplastia vertical, 0,5% para *bypass* gástrico e 1,1% para derivações biliopancreáticas com ou sem derivação duodenal. Sintomas associados ao *Diabetes mellitus* foram completamente eliminados pela cirurgia em 76,8% dos pacientes. A hiperlipidemia regrediu os níveis séricos em 70%. A cura da hipertensão arterial ocorreu em 61,7% dos pacientes e completa resolução da apnéia do sono em 85,7% dos pacientes.

2.6.2.3.2 Derivação Biliopancreática

SCOPINARO, GIANETTA, CIVALLERI, BONALUMI e BACHI (1979) propuseram a derivação biliopancreática. Inicialmente realizaram ressecção de 50% do estômago, divisão do intestino delgado em sua metade, anastomose do segmento distal com o estômago mediante gastrojejunoanastomose e anastomose do segmento proximal ao íleo terminal, a 50 cm da válvula ileocecal. Constituíram assim um segmento alimentar de 200 cm e um segmento comum de 50 cm, para trânsito do bolo alimentar e das secreções biliopancreáticas. Com esse procedimento induziu-se elevado grau de malabsorção. Posteriormente, os mesmos autores reduziram a cavidade gástrica para 200 a 500 ml. Comparando-se este procedimento ao do *bypass* intestinal, a técnica de Scopinaro permite maior absorção de sais biliares, menos distúrbios hidroeletrolíticos e evitam-se sintomas associados à síndrome de alça cega. Em 1998, SCOPINARO, ADAMI, MARINARI, GIANETTA, TRAVERSO, FRIEDMAN, CAMERINI, BASCHIERI e SIMONELLI relataram a experiência dessa técnica cirúrgica em 2.241 pacientes. A mortalidade associada a esse procedimento foi de 0,5% e a média de perda de peso foi de aproximadamente 75% do excesso de peso corporal em 21 anos. Dentre as complicações associadas, destacou-se: anemia, úlcera gástrica, desmineralização óssea, complicações neurológicas e desnutrição protéica.

Modificação da técnica de Scopinaro foi descrita por MARCEAU, BIRON, BOURQUE, POTVIN, HOULD e SIMARD, em 1993. Esta técnica incluía uma gastrectomia com ressecção da grande curvatura gástrica, fechamento do duodeno com o uso de grampeador, sem a transecção do duodeno, e realização de anastomose ileoduodenal terminolateral. Constituíam-se uma alça de segmento comum de 100 cm, ao invés de 50 cm, como descrito por Scopinaro. O segmento alimentar permaneceu com 250 cm. A quebra da

linha de sutura e a recanalização do duodeno levaram a uma derivação biliopancreática incompleta em alguns pacientes. Posteriormente, MARCEAU, HOUD, SIMARD, LEBEL, BOURQUE, POTVIN e BIRON (1998) realizaram transecção completa do duodeno para prevenir a recanalização. Com esse procedimento, realizado em 467 pacientes, a média de perda do excesso de peso em 18 meses foi de 84%. Dentre as complicações, destacaram-se óbito em 3 pacientes, e, em 20% dos pacientes, sintomas de anemia, hipocalcemia e hipoalbuminemia requereram tratamento clínico. Dez por cento dos pacientes apresentaram diarreia.

HESS e HESS (1998) publicaram os resultados da utilização do desvio duodenal em 440 pacientes; obtiveram, mediante esse procedimento, perda do excesso de peso de 80% em dois anos e de 70% em 8 anos. Complicações ocorreram em 9% dos pacientes, destacando-se dois óbitos per-operatórios, trombose venosa profunda em 0,75%, fistulas em 3,75%, obstrução duodenal em 0,75% e obstrução intestinal em 2%. Reoperações para correção do excesso de perda de peso e perda protéica foram realizados em 17 pacientes. Tal procedimento foi associado à regressão de sintomas de comorbidades, e os 36 pacientes que apresentavam *Diabetes mellitus* tipo 2 no pré-operatório puderam abandonar o uso de medicação após a cirurgia.

Recentemente, REN, PATTERSON e GAGNER (2000) realizaram derivação biliopancreática de forma laparoscópica em 40 pacientes com IMC de 60 kg/m². Os procedimentos cirúrgicos basearam-se na criação de uma cavidade gástrica de 150 a 200 ml, com anastomose do estômago remanescente ao íleo distal a 250 cm do ângulo de Treitz, preservando um canal comum de 100 cm. O índice de conversão foi de 2,5%, e a média de perda de peso em 9 meses foi de 58% do excesso de peso corporal.

2.7 MODELOS EXPERIMENTAIS DE TRATAMENTO CIRÚRGICO DE OBESIDADE

O primeiro estudo experimental demonstrando a importância do intestino delgado para a absorção de nutrientes foi realizado por TRZEBICKY, em 1804. Esse pesquisador demonstrou que procedimentos envolvendo ressecções jejunais são associados a maior perda de peso corporal e a alterações nutricionais que ressecções ileais. Muito posteriormente, na década de 1950, KREMEN, LINNEN e NELSON (1954) estudaram a importância da válvula ileocecal na manutenção do estado nutricional em cães. Realizaram uma série de experimentos e avaliaram a perda de peso, quando se excluíram 50% do intestino delgado proximal ou distal do trato gastrointestinal, e o trânsito foi feito mediante anastomoses jejunoileal ou jejunocolônica. Derivou-se para a pele o segmento excluído, evitando-se, assim, ressecções. Os resultados demonstraram que os cães apresentaram significativa perda de peso, e que a manutenção da válvula ileocecal era associada a menor perda de peso corporal. Posteriormente, esse procedimento ficou conhecido como *bypass* jejunoileal e, após modificações, começou a ser utilizado em seres humanos (PAYNE, DEWIND e COMMONS, 1963).

Em 1979, KISSILEFF, NAKASHIMA e STUNKARD realizaram *bypass* jejunoileal em ratos. Os ratos apresentaram perda de peso e diminuição da ingesta alimentar, acompanhado de menor número e volume das refeições. Porém, nesse estudo não foram avaliados parâmetros metabólicos nem complicações clássicas associadas ao *bypass* jejunoileal.

No mesmo ano, SCOPINARO, GIANETTA, CIVALLERI, BONALUMI e BACHI, realizaram derivação biliopancreática em 12 cães. O procedimento consistia em gastrectomia parcial com fechamento do coto duodenal, gastrojejunoanastomose em Y de Roux e

anastomose do segmento proximal do jejuno ao íleo distal. Após um ano, esses autores demonstraram que esse procedimento induzia à perda de peso sem complicações associadas.

Em 1984, YOUNG, TAYLOR, MCFEE, MILLER e GLEIXER avaliaram a perda de peso de ratos que apresentavam resistência à leptina e que foram submetidos a *bypass* gástrico. Criaram uma bolsa gástrica utilizando um grampeador, colocado no fundo do estômago, e realizaram gastrojejunostomia em Y de Roux. O segmento biliopancreático e o Y de Roux possuíam 10 a 12 cm. Avaliaram ratos submetidos a esse procedimento durante 14 dias. Comparando-se com ratos submetidos a laparotomia mediana e dieta livre no pós-operatório, o *bypass* gástrico foi associado a menor peso corporal, menor ingesta alimentar, menor gastrina sérica e mesma quantidade de insulina sérica. Comparando-se o *bypass* gástrico com ratos submetidos a laparotomia mediana e que receberam a mesma quantidade calórica consumida pelos ratos submetidos à operação bariátrica, não se registraram diferenças significativas nos parâmetros avaliados.

A utilização de balão intragástrico em ratos foi descrita por GELIEBTER, WESTREICH, GAGE e HASHIM, em 1986. Esses autores utilizaram um balão colocado na cavidade gástrica, via cavidade oral, insuflado com volume de 7 ml. Avaliaram a perda de peso após 8 semanas, comparando-se com ratos que não receberam balão intragástrico, e com ratos nos quais o balão não foi insuflado. Os ratos apresentaram diminuição de 27% da ingesta alimentar e perda de 16% do peso corporal.

EV RAD, APRAHAMIAN, LOZA, GUERRICO, MARECAUX e DAMGE, em 1991, realizaram derivação biliopancreática em ratos para investigar os efeitos da desnutrição associados a esse procedimento. Realizaram antrectomia seguida de anastomose gastrojejunal em Y de Roux, e as secreções biliopancreáticas foram direcionadas para o íleo terminal mediante jejunoileostomia. Esse procedimento resultou em perda de 56% do peso corporal e

decréscimo de 16% na ingesta alimentar após 36 dias de pós-operatório. Óbito em decorrência de caquexia ocorreu em um período de dois meses. Ratos submetidos a ingesta alimentar com quantidade calórica equivalente à dos submetidos à derivação biliopancreática não apresentaram perda de peso. Após 12 dias de pós-operatório, evidenciou-se decréscimo na concentração sérica de proteína total em 25%, triglicerídeos em 40% e colesterol total em 28%.

Outros modelos experimentais de derivação biliopancreática em ratos vêm sendo descritos. HARA, OHYAMA e HIRA (2000) realizaram a ressecção de um segmento de duodeno de 2 a 3 cm, contendo a ampola de Vater, e realizaram anastomose terminolateral desse segmento com o íleo, a 45 cm do ângulo de Treitz. Posteriormente, os segmentos proximal e distal do duodeno foram anastomosados de forma terminoterminal. Ratos submetidos a esse tipo de derivação biliopancreática não apresentaram perda de peso após 14 dias de avaliação.

XU, OHINATA, MEGUID, MARX, TADA, CHEN, QUINN e INUI descreveram, em 2002, a realização de *bypass* gástrico em ratos. Nesse estudo, utilizaram-se 24 ratos geneticamente obesos, da raça *Zucker*, que são resistentes a leptina. Mediante utilização de grampeadores, criou-se uma bolsa gástrica com o fundo gástrico de 20% em relação ao volume original. Realizou-se transecção do jejuno a 16 cm do ângulo de Treitz, gastrojejunostomia lateroterminal em Y de Roux, e jejunojejunostomia laterolateral a 10 cm da anastomose gastrojejunal. Os ratos foram divididos igualmente em três grupos, de acordo com o procedimento cirúrgico realizado e com a quantidade de dieta fornecida durante o pós-operatório: *bypass* gástrico, laparotomia com dieta *ad libitum* e laparotomia com dieta na mesma quantidade à consumida pelo grupo que recebeu *bypass* gástrico. Concluíram que os ratos submetidos a *bypass* gástrico apresentaram menor ingesta alimentar, menor tamanho e

menor número de refeições, decréscimo nos níveis séricos de glicose, ácidos graxos, insulina e triglicerídeos.

Recentemente, RUBINO e MARESCAUX (2004) descreveram a realização de *bypass* gastrojejunal com preservação do volume gástrico em ratos. Esses autores tiveram como objetivo o estudo do efeito da exclusão duodenojejunal em ratos espontaneamente diabéticos. Realizaram transecção do duodeno e fechamento do duodeno distal. Posteriormente, o jejuno foi seccionado a 8 cm do ângulo de Treitz, e a anastomose entre o segmento distal de jejuno com o duodeno foi realizada de forma terminoterminal. Reconstituiu-se o trânsito biliopancreático com anastomose jejunojejunal terminolateral a 12 cm da anastomose gastrojejunal. Após 3 semanas, houve significativa melhora dos níveis glicêmicos, da tolerância à glicose, de ácidos graxos livres e de colesterol. Porém, não se registraram diferenças significativas na ingesta alimentar e no peso corporal. Os autores concluem que o *bypass* duodenojejunal pode controlar a *Diabetes mellitus* tipo 2 sem a necessidade de perda de peso concomitante. Esse estudo confirma resultados observados em humanos nos quais, após *bypass* gástrico, a melhora dos parâmetros glicêmicos ocorre antes mesmo de significativa perda de peso, sugerindo que o intestino proximal participa da patogênese da *Diabetes mellitus* tipo 2 (PORIES, 2004).

STRADER, VAHL, JANDACEK, WOODS, DALESSIO e SEELEY, em 2004, realizaram transposição ileal em ratos com o objetivo de avaliar a absorção intestinal e a produção de peptídeos anorexigênicos pelo íleo terminal. Assim, realizaram a secção de 10 cm de íleo terminal, entre 5 e 15 cm proximal à válvula ileocecal, e anastomose desse segmento ao jejuno proximal, a 5 cm do ângulo de Treitz, mediante anastomoses terminotermiais. O trato intestinal permaneceu com o mesmo comprimento. Com esse modelo experimental, as células neuroendócrinas do íleo terminal foram expostas ao bolo

alimentar precocemente. Ratos submetidos à transposição intestinal apresentaram maior perda de peso e menor ingesta alimentar, comparados a ratos-controle submetidos a anastomoses intestinais. Ratos submetidos à transposição intestinal apresentaram aumento na síntese de peptídeos intestinais anorexigênicos, como peptídeo-1 de glucagon e de peptídeo YY. Não houve diferença na absorção intestinal. Os autores concluíram que a perda de peso foi associada ao aumento na secreção de peptídeo-1 de glucagon e PYY, sugerindo que operações que alteram a anatomia do trato gastrointestinal alteram a função neuroendócrina, contribuindo para a perda de peso, mesmo sem diminuição da absorção intestinal. Experimentos prévios realizados em ratos (KOTLER e KOOPMANS, 1984) e em cães (SMITHY, CUADROS, JOHNSON e KRAL, 1986) já haviam demonstrado que ratos submetidos à transposição ileal apresentavam perda de peso e diminuição da ingesta alimentar. Como se constata, os mecanismos da perda de peso e da diminuição da ingesta alimentar associada a esse procedimento necessitam de melhor elucidação.

3 MÉTODO

O protocolo experimental desta pesquisa foi submetido à Comissão Científica do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná e por ela aprovado; para o desenvolvimento de tal protocolo foram adotados os princípios éticos para experimentação em animais (SILVA, ZUCOLOTO e BEER, 1998). Este estudo foi realizado no Laboratório de Nutrição e Metabolismo da Universidade Estadual de Nova Iorque, em Syracuse, Estados Unidos, e foi aprovado pelo Comitê para uso de Animais, da mesma Instituição.

3.1 GRUPO DE ESTUDO

Utilizaram-se 34 ratos *Sprague Dawley*, machos, de 3 a 4 semanas de idade, peso médio de $58,4 \pm 1,0$ gramas, fornecidos pela companhia *Charles River*, Wilmington, Alabama, EUA. Os animais permaneceram, durante todo o período em que se desenvolveu a pesquisa, alojados em biotério, com ciclos diurno e noturno de doze horas, temperatura ambiente de $26 \pm 1^{\circ}\text{C}$, umidade de 45% e com água e ração para ratos *ad libitum*.

Os ratos foram inicialmente divididos em dois grupos, de acordo com a dieta recebida durante um período de sete semanas: dieta hipercalórica (n=24) e dieta-padrão (n=10). Utilizou-se o protocolo de indução de obesidade previamente descrito por LEVIN, DUNN-MEYNELL e ROUTH (1999). A dieta-padrão forneceu 3,5 kcal/g e foi obtida com o nome comercial de CHOW® (Purina Rodent #5008, St. Louis, MO, EUA); a dieta sólida hipercalórica forneceu 4,5 kcal/g e foi formulada exclusivamente para a realização deste experimento (Research Diet® #12266b, New Brunswick, NJ, EUA). Nos dez dias

anteriores ao início dos experimentos cirúrgicos, ministrou-se dieta suplementar líquida via oral, obtida com o nome comercial de Ensure Plus® (Ross/Abbott, Chicago, IL, EUA), que foi fornecida aos ratos do grupo dieta hipercalórica. A TABELA 4 demonstra a comparação do conteúdo calórico entre as dietas.

TABELA 4 – COMPOSIÇÃO DAS DIETAS

<i>DIETA</i>	<i>kcal/g</i>	<i>PROTEÍNA (%)</i>	<i>GORDURA (%)</i>	<i>CARBOIDRATO (%)</i>
DIETA PADRÃO	3,5	23	5	72
DIETA SÓLIDA HIPERCALÓRICA	4,5	21	31	48 (50% sucrose)
DIETA LÍQUIDA HIPERCALÓRICA	1,5	14,6	29	56,4

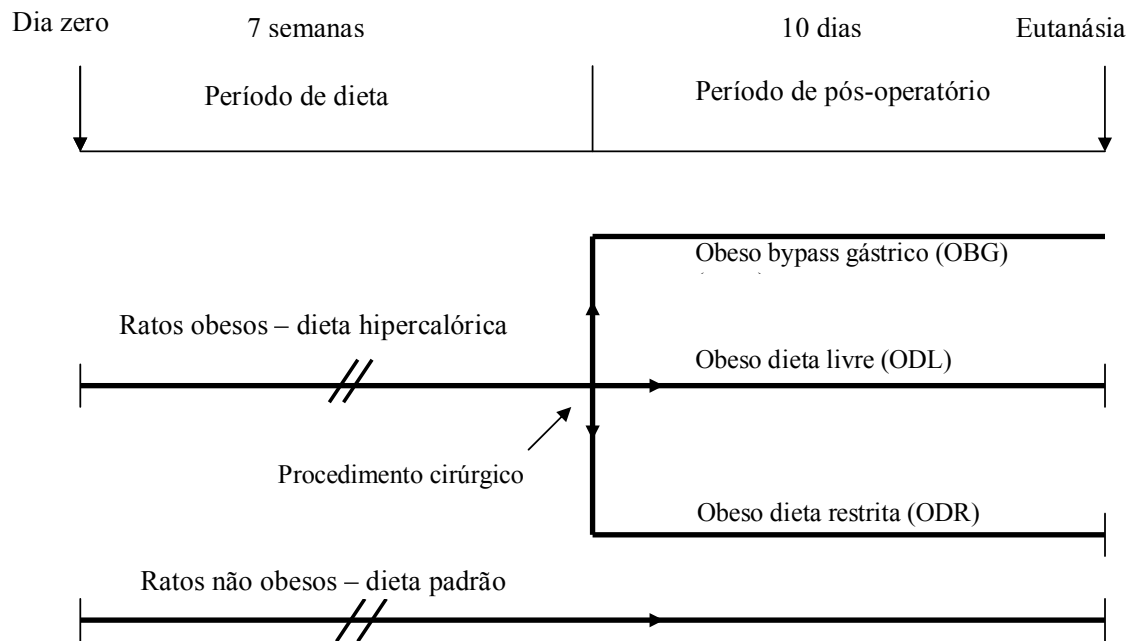
Durante os dez dias antecedentes ao procedimento cirúrgico, os ratos foram colocados em gaiolas metabólicas individuais, com um dispositivo capaz de avaliar o número e a quantidade de refeições diárias (MEGUID, KAWASHIMA, CAMPOS, GELLING, HILL, CHEN, YANG, HITCH, HAMMOND e MULLER, 1990); nesses compartimentos os animais permaneceram até o final do estudo. Em cada gaiola, uma balança eletrônica constantemente afere o peso do recipiente com ração. O acesso à ração se processa por meio de um túnel em cuja entrada encontram-se instaladas células fotoelétricas que monitoram a gaiola e registram a frequência e a quantidade de ração consumida pelo animal. Os dados são coletados em computador que integra as informações referentes ao número de vezes que o animal procura a ração e o peso do recipiente com a ração antes e após cada refeição. Assim é possível mensurar diariamente a ingesta alimentar, o número e o peso das refeições consumidas.

Posteriormente, de acordo com o tipo de procedimento cirúrgico realizado e dieta fornecida no pós-operatório, os ratos do grupo obeso foram subdivididos em três grupos:

- ratos obesos submetidos a *bypass* gástrico e dieta livre (BG; n=8);
- ratos obesos submetidos a laparotomia e dieta livre (ODL; n=8);
- ratos obesos submetidos a laparotomia e restrição de dieta (ODR; n=8): esse grupo recebeu quantidade calórica similar à consumida pelo grupo BG.

Água e Ensure Plus® foram fornecidos durante as primeiras 72 horas de pós-operatório, e posteriormente iniciou-se dieta sólida. Registrou-se, diariamente, a ingesta alimentar, o número de vezes que o animal se alimentou e a quantidade de ração consumida em cada refeição, além do peso corporal. A FIGURA 1 representa o fluxograma do estudo.

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA



No 10º dia de pós-operatório, os ratos foram mortos e realizaram-se os seguintes estudos, que posteriormente serão detalhados:

- a) análise da quantidade de depósito de gordura no mesentério, no tecido celular subcutâneo, no epidídimo, no retroperitônio e no fígado;
- b) análise sérica de glicose, de triglicerídeos, de ácidos graxos livres, de insulina e de leptina;
- c) análise imuno-histoquímica da quantidade de NPY, do hormônio α -MSH e do receptor de serotonina 1-B no hipotálamo;
- d) análise da expressão gênica no núcleo hipotalâmico arqueado e no tecido celular subcutâneo.

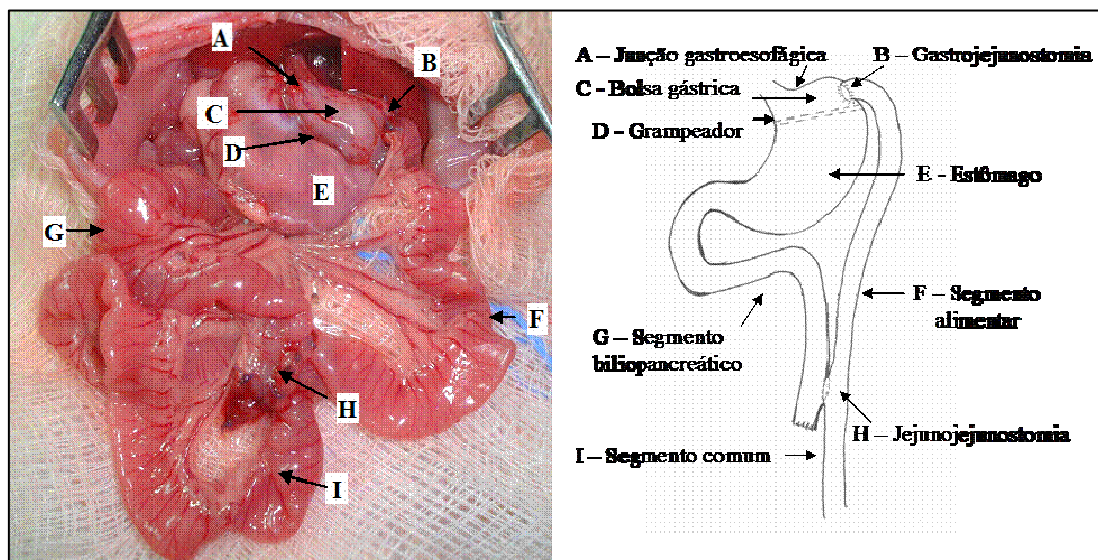
3.2 ANESTESIA E ANALGESIA

Utilizou-se, como agente anestésico, mistura de quetamina e de xilazina (200 mg e 5 mg) na dose de 0,1 ml/100 g de peso corporal via intraperitoneal. Mantiveram-se os ratos sob ventilação espontânea. Analgesia durante o pós-operatório foi realizada com hidrocloreto de buprenorfina, na dose de 0,05 mg/kg subcutâneo de 12 em 12 horas durante os três primeiros dias de pós-operatório. Procedimentos de eutanásia foram realizados por decapitação sob anestesia inalatória com isoflurano.

3.3 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

3.3.1 *Bypass* Gástrico

Utilizou-se o procedimento descrito por XU, OHINATA, MEGUID, MARX, TADA, CHEN, QUINN e INUI, em 2002. Instalou-se jejum pré-operatório de 16 a 18 horas. Após anestesia, realizou-se tricotomia da região abdominal e antisepsia da região operatória com polivinilpirrolidona-1% de iodo ativo. Os animais foram colocados em decúbito dorsal e os membros fixados em abdução. A região operatória foi demarcada com a aplicação dos campos cirúrgicos estéreis e, após incisão abdominal mediana de 3 cm de extensão, o estômago e o esôfago distal foram expostos. O fundo gástrico foi individualizado, e uma nova cavidade gástrica foi criada mediante sutura mecânica com grampeadores TR-30 (Ethicon®), dispostos 2 a 3 mm abaixo da junção gastroesofágica. Pontos separados de poligalactina 5-0 foram colocados entre as duas linhas de sutura mecânica. Assim, foi criada uma cavidade gástrica de 20% do volume original do estômago. A 16 cm do ângulo de Treitz, fez-se secção do jejuno. Realizou-se uma gastrojejunoanastomose de 4-5mm, com pontos separados de poligalactina 5-0. O segmento proximal do jejuno foi fechado com sutura contínua de poligalactina 5-0 e uma anastomose jejunojejunal laterolateral de 8-10 milímetros foi confeccionada com fios de poligalactina 5-0, a 8 cm da anastomose gastrojejunal (FIGURA 2). A síntese da parede abdominal foi realizada em dois planos, com utilização de poligalactina 3-0 no plano músculo-aponeurótico e na pele. Após o procedimento cirúrgico, hidratação foi realizada com 20 ml de solução salina 0,9% no subcutâneo para prevenir desidratação, repetida durante os três primeiros dias de pós-operatório.

FIGURA 2 - *BYPASS* GÁSTRICO

3.3.2 Laparotomia Mediana

Ratos dos grupos ODL e ODR foram submetidos a jejum pré-operatório de 16 a 18 horas. Após anestesia, realizou-se tricotomia da região abdominal com antissepsia da região operatória com polivinilpirrolidona 1% de iodo ativo. Após a colocação de campos estéreis, foi realizada laparotomia mediana de 3 cm e exposição do estômago e do esôfago distal. Os órgãos intra-abdominais foram manipulados durante o tempo necessário para que se realizasse o *bypass* gástrico no grupo BG. A síntese da parede abdominal e a hidratação foram realizadas como descritas anteriormente.

3.4 ANÁLISE DOS DEPÓSITOS DE GORDURA

Os depósitos de gordura no tecido celular subcutâneo do abdômen e a gordura epididimária, a retroperitoneal e a mesentérica foram dissecadas e seus pesos mensurados. A análise da quantidade de tecido adiposo hepático foi realizada mediante homogeneização de 2g de parênquima hepático com 2 ml de água destilada, seguido de acréscimo de metanol e clorofórmio na proporção de 2:1, conforme descrito por HARTSOOK e HERSHBERGER (1963). O conteúdo foi homogeneizado e posteriormente mantido em repouso em temperatura ambiente por 15 minutos. A seguir, o conteúdo do tubo-teste foi centrifugado e o sobrenadante, descartado. Após a evaporação do clorofórmio, a quantidade de gordura foi mensurada e calculada em miligramas de gordura por grama de tecido hepático.

3.5 ANÁLISE BIOQUÍMICA

Após a decapitação, o sangue foi coletado e acondicionado em tubos plásticos heparinizados e centrifugados à velocidade de 3000 rpm, por 10 minutos, em temperatura de 4°C. O plasma foi coletado e mantido em -80°C. A mensuração de glicose, triglicerídeos (Sigma, St. Louis, MO, EUA) e ácidos graxos livres (WAKO, Richmond, EUA) foi realizada segundo o método enzimático colorimétrico. A avaliação sérica da insulina (ALPCO, Windham, NH, EUA) e a da leptina (DSL, Chicago, IL, EUA) foram determinadas pelo método de imunoensaio enzimático.

3.6 ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA

Após anestesia inalatória com isoflurano, os ratos foram perfundidos por punção intracardiaca, com solução tampão de fosfato 0,02 M, contendo solução salina 0,9% (PBS; pH=7,4), e, posteriormente, solução de paraformaldeído 4% em 0,1 M de PBS. Após a perfusão, o cérebro de cada animal foi removido da respectiva caixa craniana e colocados em solução de paraformaldeído 4%, por 4 horas a 4°C. Posteriormente, os blocos foram crioprotégidos em 30% de sucrose por 48 horas, fixados, e mantidos a -70°C. As reações imuno-histoquímicas foram realizadas mediante cortes histológicos de 20 micrômetros de espessura. Avaliou-se a quantidade de NPY, do hormônio α -MSH e do receptor serotoninérgico 1B nos núcleos hipotalâmicos arqueado e paraventricular.

3.6.1 Detecção Imuno-histoquímica do Neuropeptídeo Y, Hormônio Alfa Melanocítico e Receptor Serotoninérgico 1B

Os níveis histológicos dos núcleos hipotalâmicos receberam identificação por meio de coloração de Nissle e comparados com atlas anatômico de cérebro de ratos (PAXINOS e WATSON, 1997). Níveis iguais foram utilizados para a visualização de NPY, α -MSH e 5-HT-1B, pelo método peroxidaseantiperoxidase (STERNBERGER, 1979). NPY foi identificado utilizando-se o anticorpo primário anti-NPY de coelho RGG-7180 (Península Laboratory, San Carlos, CA. EUA), na diluição de 1:1500, α -MSH foi detectado utilizando-se o anticorpo primário anti- α MSH de coelho RGG-7521 (Península Laboratory, San Carlos, CA, EUA), na diluição de 1:2000, e serotonina foi identificada utilizando-se anticorpo primário anti-5-HT-1B AB 5410 de cobaia (Fisher Biotech, Fair Lawn, NJ, EUA). Como

anticorpo secundário, utilizou-se antioelho R-5001, diluído 1:150 (Sigma, St. Louis, MO, EUA), e anti-cobaia diluído a 1:100 (Jackson Imm Res Lab, West Grove, PA, EUA). Todas as soluções utilizadas continham PBS e 0,3% de Triton X-100 (Fisher Biotech, Fair Lawn, N, EUA).

Os cortes histológicos foram pré-incubados em temperatura ambiente, com 0,3% de água oxigenada por 30 minutos, e, em seguida, incubados por uma hora em solução de albumina sérica bovina 3%. Os anticorpos primários, descritos anteriormente, foram diluídos em solução de albumina sérica bovina a 1% e incubados a 4°C por 48 horas. A seguir, realizou-se a aplicação de anticorpos policlonais secundários. A visualização das reações ocorreu com 3,3'-tetraidrocloro de diaminobenzidina (Sigma, St. Louis, MO, EUA), utilizado como cromogênico. O controle para a especificidade da imunocoloração transcorreu com omissão do anticorpo primário ou do secundário. Não se registrou a presença de imunorreatividade nos controles analisados. Posteriormente, as secções foram colocadas em lâminas, secadas em meio ambiente e cobertas com lamínula para serem examinadas em microscópio.

3.6.2 Análise das Imagens

A análise das imagens foi realizada nos grupos ODL, BG e ODR de forma duplo-cego. Os núcleos hipotalâmicos arqueado e paraventricular foram fotografados sob as mesmas condições de luz, com câmera digital HC-300Z FUJIX (Japão), instalada em um microscópio Leitz-Ortholux (Alemanha). O núcleo paraventricular, que consiste em duas regiões distintas chamadas parvocelular (PVNp) e magnocelular (PVNm), foi analisado separadamente. De 6 a 15 microfotografias de alta resolução para cada núcleo hipotalâmico foram processadas em 4

animais por grupo e analisadas com o programa de computador *NIH Scion* de análise de imagem. Esse programa permite a mensuração da imunocoloração de NPY, α -MSH e 5-HT, respeitando medidas de densidade óptica. As diferenças da média de densidade óptica para uma área padrão de 220 micrômetros quadrados foram comparadas separadamente entre os grupos e registradas em taxas percentuais em relação aos ratos utilizados como controle.

3.7 ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA

A avaliação quantitativa de expressão gênica foi realizada no núcleo arqueado do hipotálamo e no tecido celular subcutâneo. Esse processo consiste no isolamento do RNA mensageiro do tecido celular subcutâneo e do núcleo hipotalâmico arqueado previamente microdissecados, e de confecção e análise do *gene chip*.

3.7.1 Microdissecção de Núcleos Hipotalâmicos

Realizou-se a microdissecção do núcleo hipotalâmico arqueado utilizando-se técnica descrita por PALKOVITS (1973). Os núcleos hipotalâmicos obtidos foram automaticamente colocados em um tubo de 0,5 ml contendo *trizol*, para posterior isolamento do RNA mensageiro. Consumou-se o isolamento do RNA mensageiro de três animais por grupo e o material foi extraído com a utilização de kits obtidos comercialmente (*Qiagen Inc.*, Valencia, Califórnia, EUA).

3.7.2 Obtenção do *Gene Chip*

Utilizou-se o *gene chip U34A* (Affymetrix, Santa Clara, Califórnia, EUA). A demarcação do RNA, antes da hibridização com o *gene chip*, foi realizada com *MessageAmp Kit* (Ambion, Austin, TX, EUA). Dois ciclos de amplificação do RNA foram realizados para cada amostra. Realizou-se transcrição reversa do RNA e purificação do produto. A seguir, 1,5 µg de DNA, em dupla fita, foi utilizado para proceder à reação da transcrição *in vitro*. Durante o processo de transcrição utilizaram-se bases nitrogenadas marcadas, para que o RNA produzido dispusesse de uma molécula de biotina marcada a cada 25 pares de bases. Posteriormente, o RNA foi purificado e fragmentado randomizadamente em nucleotídeos de 35 a 200 bases, mediante incubação a 94°C por 35 minutos, com solução tampão de magnésio. Após a fragmentação, 15 µg de RNA foi acrescentado à solução de hibridização. Aqueceu-se a solução a 95°C por 5 minutos, equilibrou-se a 45°C por 5 minutos, e centrifugou-se por 5 minutos a 10.000 rpm. A amostra de 250 microlitros foi injetada dentro de um *gene chip U34A* de rato e incubado por 16 horas a 45°C, a 60 rpm, em um forno de hibridização específico (*Oven 640*, Affymetrix, Santa Clara, Califórnia, EUA). Os probes foram lavados e marcados com a solução Affymetrix *Fluidics Station 400*, de acordo com o protocolo *EukGE-WS2v4*. Imagens fluorescentes foram escaneadas e adquiridas com o uso de um scanner *Hewlett-Packard G2500A* (*Hewlett-Packard*, Palo Alto, CA, EUA). Os dados obtidos foram submetidos à análise mediante utilização de um programa de computador *gene spring*.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise de peso corporal, de ingesta calórica e de parâmetros bioquímicos, utilizou-se a análise de variância ANOVA. Quando a análise de variância rejeitou a hipótese de não diferença entre os grupos, uma comparação múltipla com o teste de Tukey foi realizada para assegurar erro menor que 5% na avaliação conjunta dos resultados. A análise das alterações imuno-histoquímicas foi realizada de forma quantitativa e, posteriormente, com análise de variância. Para o estudo das expressões gênicas no núcleo arqueado do hipotálamo e no tecido celular subcutâneo utilizou-se o programa *gene spring*, onde o resultado da expressão de cada gene representa o quociente de seu nível em uma determinada amostra em relação à amostra-controle. Dados são expressos em média \pm erro padrão. Foi adotado o nível de confiança de 95% em todas as análises estatísticas.

3.9 NORMAS TÉCNICAS

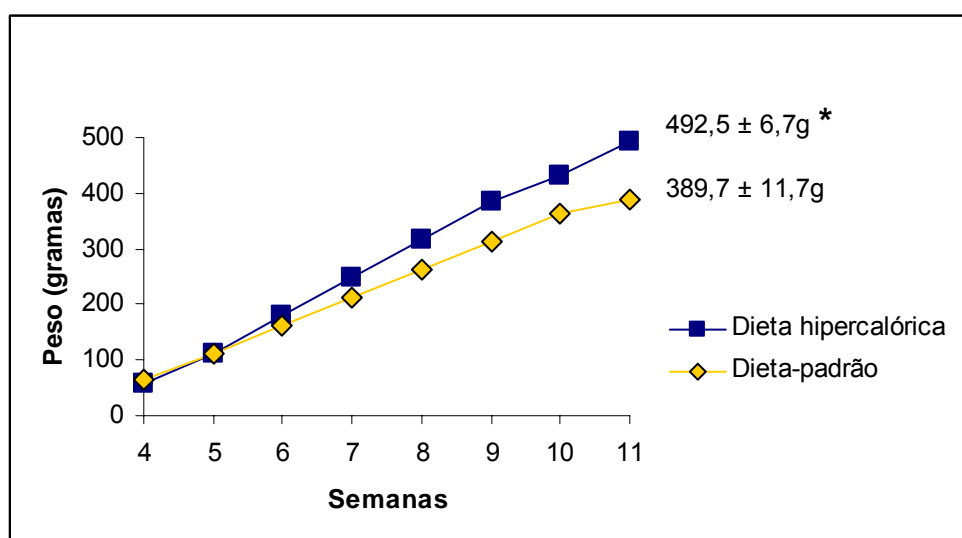
As normas técnicas utilizadas neste trabalho seguiram as orientações determinadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (NBR-6023), de 1989, e pelas Normas para Apresentação de Trabalhos da Universidade Federal do Paraná (2000).

4 RESULTADOS

4.1 INDUÇÃO DE OBESIDADE

Os ratos *Sprague Dawley*, cujo peso inicial médio era de $58.4 \pm 1.0\text{g}$, foram alimentados com dieta hipercalórica ou dieta-padrão por um período de sete semanas. Ao término desse período, o grupo de ratos alimentados com dieta hipercalórica apresentava peso corporal médio de $492,5 \pm 6,7\text{g}$, e os ratos alimentados com ração-padrão acusavam peso corporal médio de $389,7 \pm 11,7\text{g}$. A diferença de peso entre os grupos foi significativa ($p < 0,05$). A variação de peso corporal entre os grupos está representada na FIGURA 3.

FIGURA 3 – VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL NO PRÉ-OPERATÓRIO



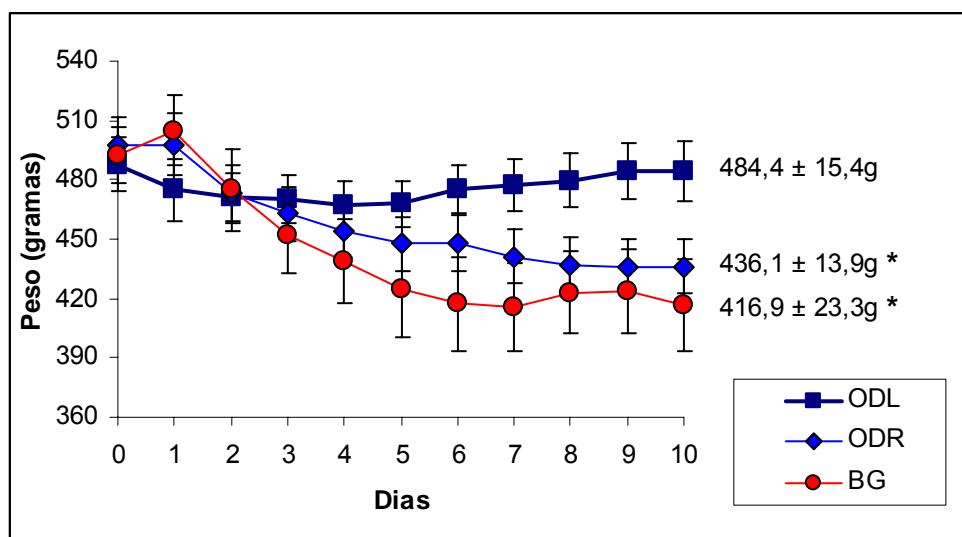
NOTA: * $p < 0,05$ vs. Dieta-padrão.

4.2 ALTERAÇÕES DE PESO NO PÓS-OPERATÓRIO

A FIGURA 4 demonstra a variação da perda de peso entre os grupos estudados durante o período pós-operatório. Ratos do grupo ODL apresentaram perda de peso durante o segundo e quarto dia de pós-operatório e, posteriormente, passaram a ganhar peso até o término do experimento, atingindo $484,4 \pm 15,4\text{g}$, sem diferença estatística em relação ao peso pré-operatório de $492,1 \pm 13,8\text{g}$ ($p>0,05$). Os ratos dos grupos BG e ODR apresentaram uma perda de peso contínua e significativa após a operação. O grupo BG apresentou peso corporal no pré-operatório de $496,9 \pm 16,3\text{g}$ e, ao término de experimento, de $416,9 \pm 23,3\text{g}$. Houve uma perda de peso significativa de 16,1% ($p<0,05$). O grupo ODR apresentou peso corporal no pré-operatório de $499,8 \pm 14,9\text{g}$ e no dia do sacrifício, de $436,1 \pm 13,9\text{g}$, representando uma perda de peso significativa de 12,7% ($p<0,05$). Não se registrou diferença de peso corporal entre os grupos BG e ODR ($p>0,05$).

Dois ratos do grupo BG foram sacrificados por apresentarem deiscência de sutura no terceiro e no quarto dias de pós-operatório, e um rato do grupo ODR morreu durante a anestesia. Não se registraram complicações no grupo ODL.

FIGURA 4 - VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL NO PÓS-OPERATÓRIO



NOTA: ODL – obeso dieta livre, ODR – obeso dieta restrita, BG – *bypass* gástrico,

* $p < 0,05$ vs. ODL.

4.3 ALTERAÇÕES DA INGESTA ALIMENTAR

Não se registrou diferença na quantidade de ingesta calórica pelos grupos BG, ODL e ODR no pré-operatório ($126,2 \pm 4,2$ kcal/dia, $124,4 \pm 3,5$ kcal/dia e $117,3 \pm 3,2$ kcal/dia, respectivamente; $p > 0,05$). No décimo dia de pós-operatório, a quantidade de ingesta calórica pelo grupo BG foi menor em relação ao grupo ODL ($31,4 \pm 3,5$ kcal/dia vs. $90,2 \pm 3,4$ kcal/dia), o que foi significativo ($p < 0,05$). O decréscimo na ingesta calórica no grupo BG, comparado ao grupo ODL, foi concomitante ao decréscimo no número e no tamanho das refeições. As alterações da ingesta calórica, do tamanho e do número das refeições estão demonstradas na TABELA 5.

TABELA 5 – VARIAÇÃO NA INGESTA CALÓRICA, NO TAMANHO E NO NÚMERO DAS REFEIÇÕES

GRUPO	INGESTA CALÓRICA (kcal/dia)		TAMANHO DA REFEIÇÃO (g/refeição)		NÚMERO DE REFEIÇÕES (refeições/dia)	
	Pré-op	Pós-op	Pré-op	Pós-op	Pré-op	Pós-op
ODL n=8	124,4±3,5	90,2±3,4	1,3±0,1	1,6±0,1	12,3±1,0	12,5±0,7
BG n=6	126,2±4,2	31,4±3,5*	1,3±0,1	0,9±0,2*	13,1±0,6	10,8±0,8*
ODR n=7	117,3±3,2	33,3±2,3*	1,1±0,1	--	12,3±0,7	--

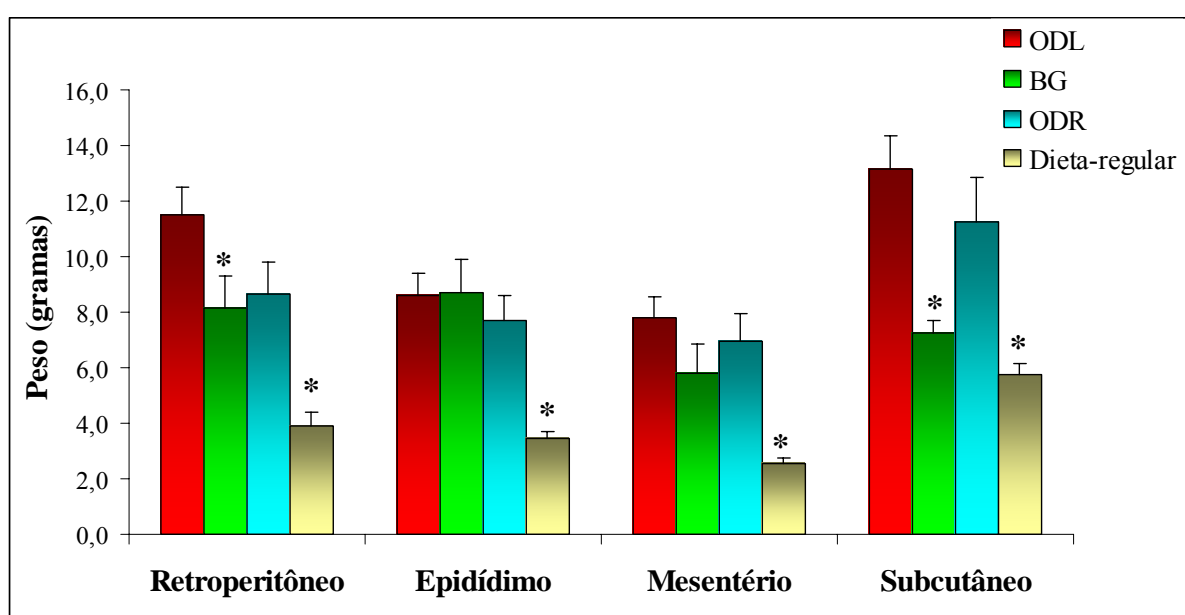
NOTA: * $p < 0,05$ vs. ODL, pré-op – pré-operatório, pós-op – pós-operatório,
ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita.

4.4 ALTERAÇÕES NO TECIDO ADIPOSEO

A quantidade de gordura no grupo ODL foi maior que no grupo alimentado com dieta-padrão ($p < 0,05$) em todos os depósitos de tecido adiposo avaliados: tecido celular subcutâneo ($13,1 \pm 1,2\text{g}$ vs. $5,8 \pm 0,4\text{g}$), gordura retroperitoneal ($11,5 \pm 1,0\text{g}$ vs. $3,9 \pm 0,5\text{g}$), tecido mesentérico ($7,8 \pm 0,8\text{g}$ vs. $2,5 \pm 0,2\text{g}$) e gordura epedidimária ($8,6 \pm 0,8\text{g}$ vs. $3,5 \pm 0,3\text{g}$). No grupo BG, comparado com o grupo ODL, houve decréscimo significativo ($p < 0,05$) na gordura subcutânea ($7,3 \pm 0,4\text{g}$ vs. $13,1 \pm 1,2\text{g}$) e na gordura retroperitoneal ($8,1 \pm 1,2\text{g}$ vs. $11,5 \pm 1,0\text{g}$). Não houve diferença significativa na quantidade de gordura mesentérica ($5,8 \pm 1,1\text{g}$ vs. $7,8 \pm 0,8\text{g}$) e na gordura epedidimária ($8,7 \pm 1,2\text{g}$ vs. $8,6 \pm 0,8\text{g}$). Comparando o grupo ODR e ODL, não houve diferença significativa na quantidade de gordura subcutânea

($11,2 \pm 1,6\text{g}$ vs. $13,1 \pm 1,2\text{g}$), mesentérica ($6,9 \pm 1,0\text{g}$ vs. $7,8 \pm 0,8\text{g}$), retroperitoneal ($8,7 \pm 1,1\text{g}$ vs. $11,5 \pm 1,0\text{g}$), e epididimária ($7,7 \pm 0,9\text{g}$ vs. $8,6 \pm 0,8\text{g}$). A FIGURA 5 demonstra as alterações do tecido adiposo entre os grupos. A quantidade de tecido adiposo no fígado foi estatisticamente maior no grupo ODL ($55,6 \pm 3,8\text{mg/g}$) comparado aos grupos BG ($42,4 \pm 5,4\text{mg/g}$) e ODR ($36,4 \pm 7,6\text{mg/g}$).

FIGURA 5 – ALTERAÇÕES NO TECIDO ADIPOSEO



NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita,
* $p < 0,05$ vs. ODL.

4.5 ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS

Os resultados bioquímicos estão expostos na TABELA 6. Após a realização do *bypass* gástrico, houve uma significativa redução dos níveis plasmáticos de glicose, insulina e leptina em relação ao grupo ODL quando avaliados com Teste de Variância Clássica (ANOVA) ($p < 0,05$). Quando foi utilizado o teste de comparação múltipla de Tukey, não foi constatado

diferença entre os níveis séricos de glicose e insulina. Houve redução dos níveis séricos de triglicerídeos após BG ($83,1 \pm 6,7\text{mg/g}$) em relação ao grupo ODL ($126,1 \pm 31,5\text{mg/g}$), porém esta diferença não foi significativa. Não houve diferença entre os níveis de ácidos graxos livres. A comparação entre os grupos ODR e ODL demonstrou que a limitação da dieta oral é associada a menores concentrações de glicose, de insulina, de leptina e de triglicerídeos. Não se constatou diferença significativa entre os grupos BG e ODR nos parâmetros bioquímicos analisados.

TABELA 6 – ANÁLISE BIOQUÍMICA NOS GRUPOS ODL, BG E ODR

GRUPO	GLICOSE mg/dl	INSULINA ng/ml	TG mg/dl	AGL mmol/L	LEPTINA pg/ml
ODL (n=8)	173,1 \pm 8,1	0,85 \pm 0,17	126,1 \pm 31,5	0,40 \pm 0,06	944,7 \pm 147,3
BG (n=6)	145,4 \pm 10,5*	0,46 \pm 0,04*	83,1 \pm 6,7	0,38 \pm 0,03	452,4 \pm 133,0*
ODR (n=7)	139,7 \pm 5,4*	0,40 \pm 0,12*	51,9 \pm 5,0*	0,42 \pm 0,06	338,9 \pm 61,7*

NOTA: * $p < 0,05$ vs. ODL, TG – triglicerídeos, AGL – ácidos graxos livres,
ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR - obeso dieta restrita.

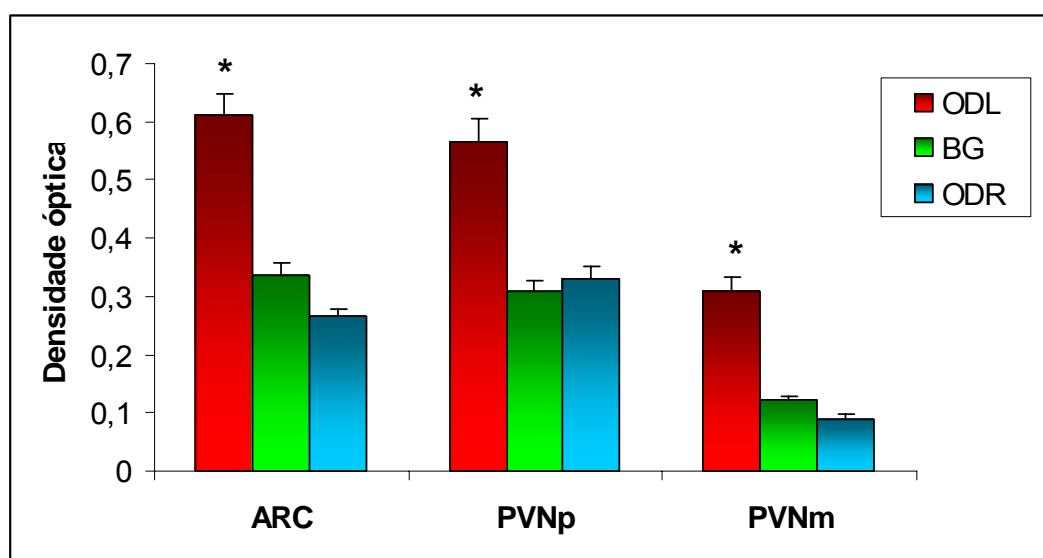
4.6 ALTERAÇÕES IMUNO-HISTOQUÍMICAS

Foram analisadas alterações imuno-histoquímicas do orexigênico NPY, dos anorexigênicos hormônio α -MSH e dos receptores serotoninérgico 1B nos núcleos hipotalâmicos arqueado e paraventricular.

4.6.1 Neuropeptídeo Y

A FIGURA 6 demonstra a densidade óptica de NPY nos núcleos hipotalâmicos arqueado e paraventricular.

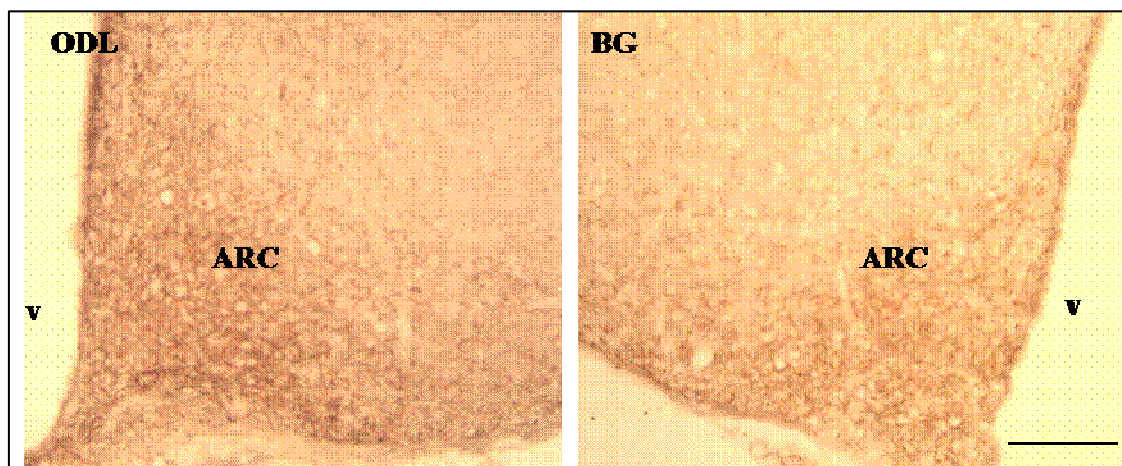
FIGURA 6 – DENSIDADE ÓPTICA DO NEUROPEPTÍDEO Y NO HIPOTÁLAMO DOS GRUPOS ODL, BG E ODR



NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita, ARC - núcleo arqueado, PVNp – parte parvocelular do núcleo paraventricular, PVNm – parte magnocelular do núcleo paraventricular, * $p < 0,05$ vs. BG e ODR.

A imunorreatividade de NPY no núcleo arqueado foi 43% menor no grupo de BG ($0,34 \pm 0,03$) e 55% menor no grupo ODR ($0,27 \pm 0,02$), comparado com o grupo ODL ($0,60 \pm 0,04$), o que foi significativo ($p < 0,05$). A comparação entre os grupos BG e ODR não demonstrou diferença. A FIGURA 7 demonstra fotos do núcleo arqueado com a diminuição de imunorreatividade de NPY após o *bypass* gástrico.

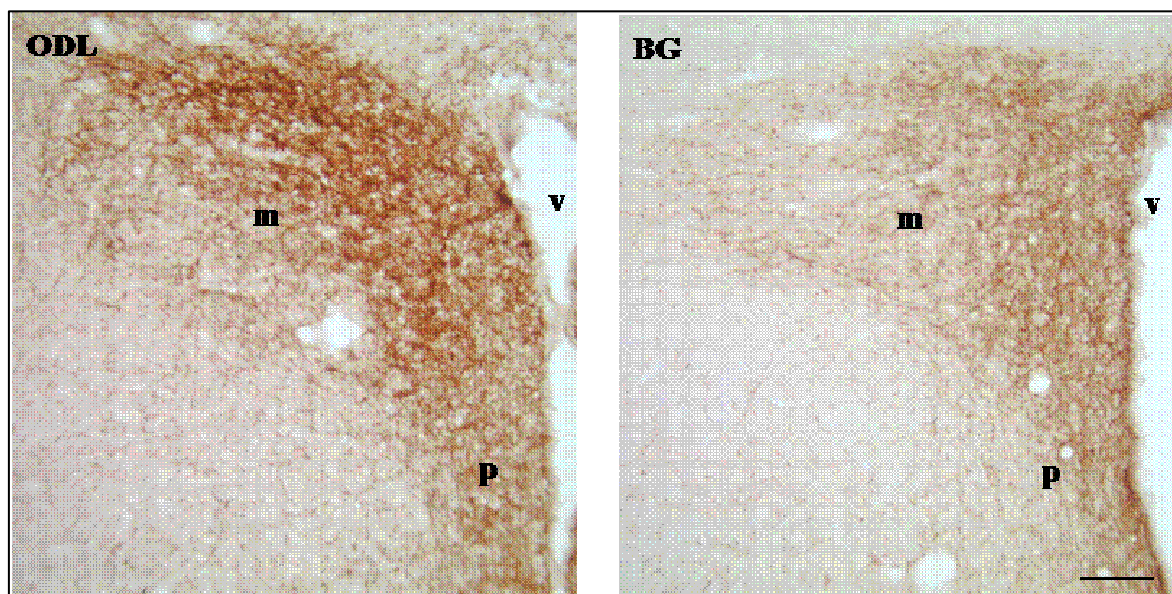
FIGURA 7 – IMUNORREATIVIDADE DO NEUROPEPTÍDEO Y NO NÚCLEO ARQUEADO APÓS *BYPASS* GÁSTRICO



NOTA: ARC – núcleo arqueado, ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, v – ventrículo. Evidencia-se menor imunorreatividade no grupo BG.

Na porção parvocelular do núcleo paraventricular, a imunorreatividade de NPY foi 43% menor no grupo BG ($0,32 \pm 0,12$) e 42% menor no grupo ODR ($0,33 \pm 0,02$), comparado ao grupo ODL ($0,56 \pm 0,04$), $p < 0,05$. Não houve diferença significativa entre os grupos BG e ODR. Na porção magnocelular do núcleo PVN, a imunorreatividade estava significativamente menor ($p < 0,05$) em 61% no grupo BG ($0,12 \pm 0,01$) e 71% menor no grupo ODR ($0,09 \pm 0,01$) comparado ao grupo ODL ($0,31 \pm 0,03$). Assim como na porção parvocelular, na parte magnocelular do PVN não se registrou diferença entre os grupos BG e ODR. As alterações morfológicas entre os grupos BG e ODL no núcleo PVN estão demonstradas na FIGURA 8.

FIGURA 8 – IMUNORREATIVIDADE DO NEUROPEPTÍDEO Y NO NÚCLEO PARAVENTRICULAR APÓS *BYPASS* GÁSTRICO

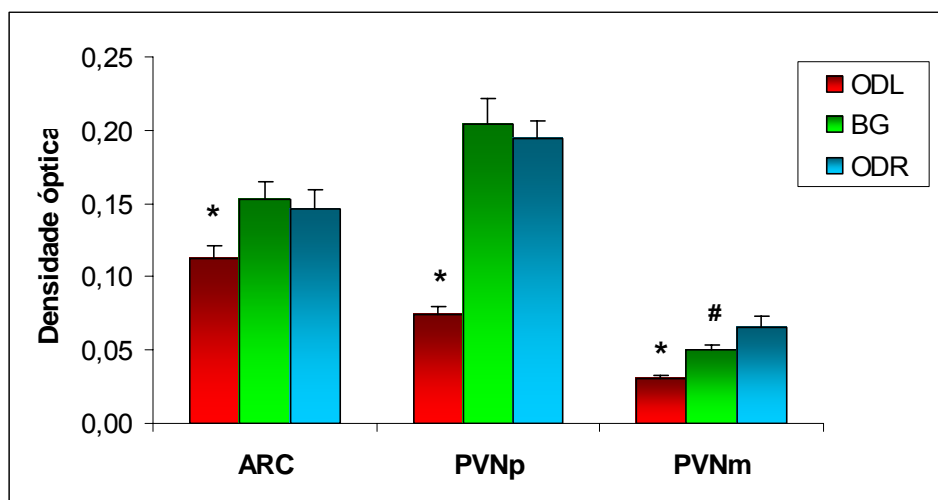


NOTA: p – parvocelular, m – magnocelular, ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, v – ventrículo. Evidencia-se menor imunorreatividade no grupo BG.

4.6.2 Hormônio Alfa Melanocítico

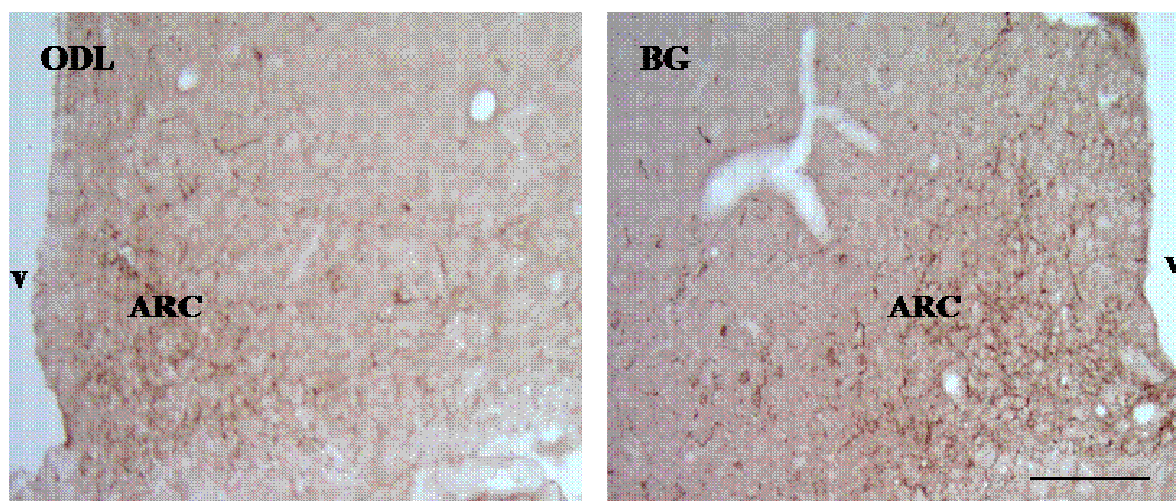
A FIGURA 9 demonstra graficamente a densidade óptica de α -MSH nos núcleos hipotalâmicos arqueado e paraventricular. A imunorreatividade de α -MSH no núcleo arqueado apresentou-se aumentada em 35% no grupo BG ($0,152 \pm 0,013$) e em 29% no grupo ODR ($0,146 \pm 0,013$), comparado ao grupo controle ($0,113 \pm 0,008$), o que foi significativo ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos BG e ODR na imunorreatividade de α -MSH no núcleo arqueado ($p > 0,05$). A FIGURA 10 demonstra fotos do núcleo arqueado com aumento da imunorreatividade de α -MSH após o *bypass* gástrico.

FIGURA 9 – DENSIDADE ÓPTICA DO HORMÔNIO ALFA MELANOCÍTICO NO HIPOTÁLAMO DOS GRUPOS ODL, BG E ODR



NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita, ARC - núcleo arqueado, PVNp – parte parvocelular do núcleo paraventricular, PVNm – parte magnocelular do núcleo paraventricular, * $p < 0,05$ vs. BG e ODR, # $p < 0,05$ vs. ODR.

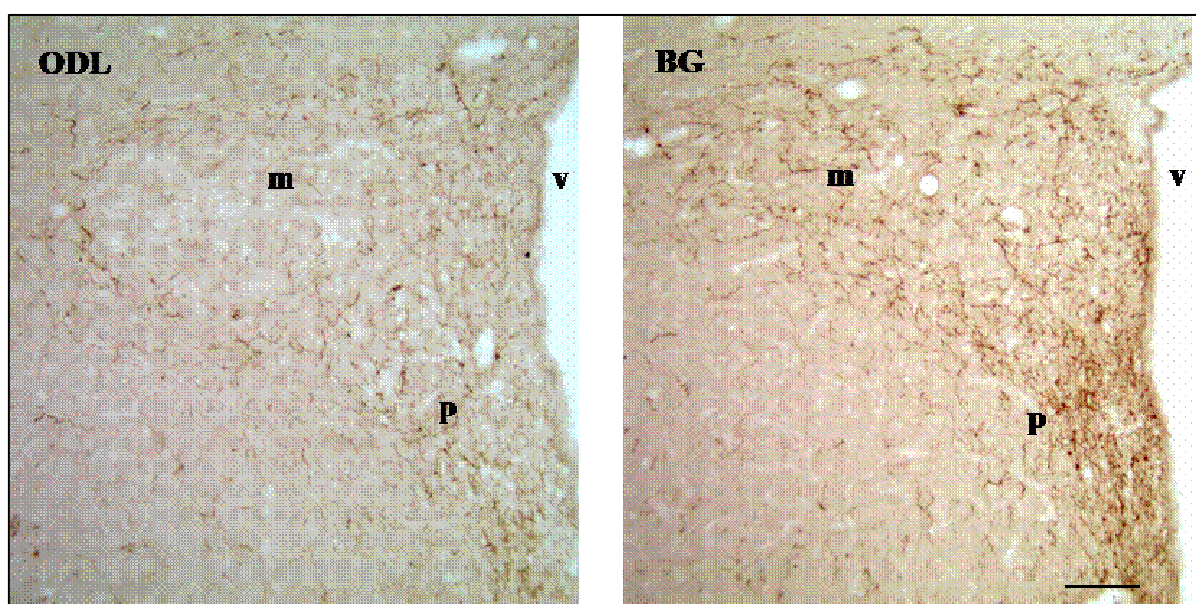
FIGURA 10 – IMUNORREATIVIDADE DO HORMÔNIO ALFA MELANOCÍTICO NO NÚCLEO ARQUEADO APÓS *BYPASS* GÁSTRICO



NOTA: ARC – núcleo arqueado, ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, v- ventrículo. Evidencia-se maior imunorreatividade no grupo BG.

A imunorreatividade de α -MSH na porção parvocelular do PVN esteve aumentada em 175% no grupo BG ($0,204 \pm 0,018$) e aumentada em 162% no grupo ODR ($0,194 \pm 0,012$), comparado com o grupo ODL ($0,074 \pm 0,005$), o que foi significativo ($p < 0,05$). Não houve diferença entre os grupos BG e ODR. Na porção magnocelular do PVN, a imunorreatividade de α -MSH apresentou-se 67% maior no grupo BG ($0,050 \pm 0,003$) e 116% maior no grupo ODR ($0,065 \pm 0,008$), comparado ao grupo ODL ($0,030 \pm 0,002$), o que foi significativo ($p < 0,05$). A imunorreatividade de α -MSH esteve significativamente menor em 23% no grupo BG em relação ao grupo ODR ($p < 0,05$). Alterações morfológicas no núcleo PVN entre BG e ODL estão demonstradas na FIGURA 11.

FIGURA 11 – IMUNORREATIVIDADE DO HORMÔNIO ALFA MELANOCÍTICO NO NÚCLEO PARAVENTRICULAR APÓS *BYPASS* GÁSTRICO

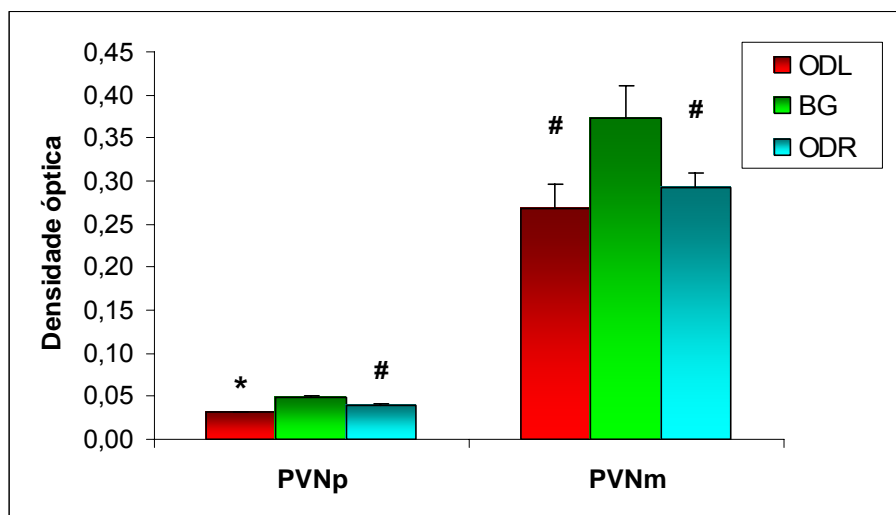


NOTA: p – parvocelular, m – magnocelular, ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, v – ventrículo. Evidencia-se maior imunorreatividade no grupo BG.

4.6.3 Receptor Serotoninérgico 1B

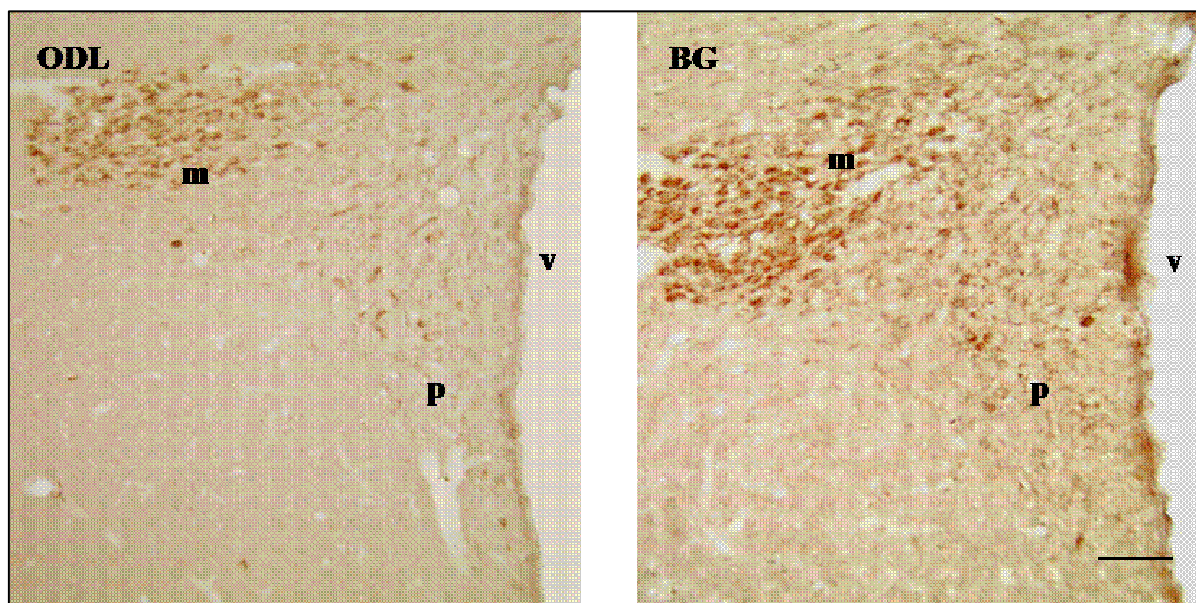
Não se evidenciou imunorreatividade de 5-HT-1B no núcleo arqueado. A FIGURA 12 demonstra que houve acréscimo de 58% de receptores 5-HT-1B na porção parvocelular do núcleo PVN no grupo BG ($0,049 \pm 0,002$) e em 26% no grupo ODR ($0,039 \pm 0,002$), em relação ao grupo ODL ($0,031 \pm 0,001$), o que foi significativo ($p < 0,05$). Na porção magnocelular do PVN, um aumento de 39% no grupo BG ($0,370 \pm 0,038$) e de 9% no grupo ODR ($0,292 \pm 0,018$), comparado ao grupo ODL ($0,270 \pm 0,026$), e somente a primeira comparação foi significativa ($p < 0,05$). Comparando-se os grupos BG e ODR, um significativo aumento em receptores 5-HT-1B ocorreu nas porções parvocelular e magnocelular do núcleo PVN após *bypass* gástrico ($p < 0,05$). As alterações morfológicas entre os grupos BG e ODL estão demonstradas na FIGURA 13.

FIGURA 12 – DENSIDADE ÓPTICA DO RECEPTOR SEROTONINÉRGICO 1B NO HIPOTÁLAMO DOS GRUPOS ODL, BG E ODR



NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita, PVNp – parte parvocelular do núcleo paraventricular, PVNm – parte magnocelular do núcleo paraventricular, * $p < 0,05$ vs. BG e ODR, # $p < 0,05$ vs. BG.

FIGURA 13 – IMUNORREATIVIDADE DO RECEPTOR SEROTONINÉRGICO 1B NO NÚCLEO PARAVENTRICULAR APÓS *BYPASS* GÁSTRICO



NOTA: p – parvocelular, m – magnocelular, ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, v – ventrículo. Evidencia-se maior imunorreatividade no grupo BG.

4.7 ALTERAÇÕES DA EXPRESSÃO GÊNICA

4.7.1 Núcleo Arqueado

Inicialmente estabeleceu-se uma comparação entre o grupo ODL e o grupo dieta-padrão para determinar os efeitos da dieta na expressão gênica no núcleo hipotalâmico arqueado. No núcleo arqueado de ratos do grupo ODL, um significativo número de genes apresentou-se alterado em relação ao grupo que recebeu dieta-padrão. A TABELA 7 e 8 referem-se a genes que se expressam quatro vezes mais ou menos no grupo ODL em relação ao grupo dieta-padrão, respectivamente.

TABELA 7 – GENES NO NÚCLEO ARQUEADO DO GRUPO OBESO DIETA LIVRE
COM EXPRESSÃO 4X MAIOR DO QUE NO GRUPO DIETA-PADRÃO

Descrição
AF019974 : Chromogranin B, parathyroid secretory protein
AI169370 : alpha-tubulin
X01454 : Thyroid stimulating hormone, beta subunit
U10071 : cocaine and amphetamine regulated transcript
AI145044 : Glycine receptor alpha 2 subunit (glycine receptor, neonatal)
AA924772 : metallothionein 3
M62641 : Rat melanin concentrating hormone gene, complete cds.
AA800851 : carboxylesterase 3
U02983 : secretogranin III
M24852 : Neuron specific protein PEP-19 (Purkinje cell protein 4)
L09119 : neurogranin
X15939 : myosin heavy chain, polypeptide 7
AF028784 : Glial fibrillary acidic proteins alpha and delta (GFAP) gene, alternatively spliced
U63740 : protein kinase C-binding protein Zeta1
J03754 : ATPase isoform 2, Na+K+ transporting, beta polypeptide 2
M25890 : Somatostatin
M31178 : calbindin 1
U55816 : solute carrier family 12, (potassium-chloride transporter) member 5
M63901 : Secretory granule neuroendocrine, protein 1 (7B2 protein)
AA894200 : ESTs, Highly similar to MLES RAT Myosin light chain alkali, smooth-muscle isoform (MLC3SM)
U30938 : Microtubule-associated protein 2
X66845 : dynein, cytoplasmic, intermediate chain 1
D28111 : Myelin-associated/Oligodendrocytic Basic Protein-81
M29293 : small nuclear ribonucleoprotein-associated protein (snRNP) mRNA, clone Sm51
M38061 : glutamate receptor, ionotropic, 2

TABELA 8 – GENES NO NÚCLEO ARQUEADO DO GRUPO OBESO DIETA LIVRE
COM EXPRESSÃO 4X MENOR DO QUE NO GRUPO DIETA-PADRÃO

Descrição
A1169612 : fatty acid binding protein 4 X00461 : Rat gene for alpha-lactalbumin. A1234828 : Immunoglobulin alpha heavy chain (partial), complete constant region U33441 : Rattus norvegicus submandibular gland mucin (RSM-1) gene, exons 1 and 2. J00772 : rat prostatein subunit c3, mrna. L26292 : Rattus norvegicus (clone 59) FSH-regulated protein mRNA. J00711 : casein beta M12822 : C-region; Rattus leucopus Ig germline kappa-chain C-region gene, 3' end. D90404 : Cathepsin C (dipeptidyl peptidase I) AA946368 : cd36 antigen L13619 : growth response protein (CL-6) J02791 : Acyl-Coenzyme A dehydrogenase, C-4 to C-12 straight-chain U23407 : cellular retinoic acid binding protein 2 A1044900 : fatty acid Coenzyme A ligase, long chain 2 X59859 : decorin X60769 : CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), beta A1237731 : Lipoprotein lipase A1176856 : Cytochrome P450 1b1 D17695 : Rat mRNA for water channel aquaporin 3 (AQP3), complete cds. U03491 : transforming growth factor, beta 3

Análise nas mesmas condições foi realizada comparando-se ratos submetidos a *bypass* gástrico com ratos do grupo dieta-padrão, o que está demonstrado nas TABELAS 9 e 10. Dos 50 genes que apresentaram maior aumento de expressão no grupo BG vs. dieta-padrão, 16 estão entre os genes aumentados no grupo ODL vs. dieta-padrão, encontrados na TABELA 7. Tais genes identificam-se como marcadores funcionais de adaptação à dieta hipercalórica prolongada no núcleo arqueado. De forma semelhante, foram analisados os 50 genes que apresentaram maior diminuição de expressão no grupo BG em relação ao grupo dieta-padrão, o que está demonstrado na TABELA 10. Dez genes situam-se entre os 25 que se apresentam diminuídos no grupo ODL em relação ao grupo dieta-padrão (TABELA 8). Assim, estes resultados indicam alterações produzidas pela obesidade que permanece por longo prazo, e que se apresentam inalteradas mesmo após a realização do *bypass* gástrico.

TABELA 9 – GENES NO NÚCLEO ARQUEADO COM EXPRESSÃO 4X MAIOR APÓS
BYPASS GÁSTRICO COMPARADO AO GRUPO DIETA-PADRÃO

Descrição
AI228669 : GABA transporter protein
AF019974 : Chromogranin B, parathyroid secretory protein
X01454 : Thyroid stimulating hormone, beta subunit
AF078779 : voltage gated channel like 1
V01244 : Rattus norvegicus prl gene encoding prolactin, exon 1 and joined CDS.
AI230211 : potassium voltage gated channel, Shal-related family, member 3
L06804 : LIM homeobox protein 2
AI230614 : ATPase Na ⁺ /K ⁺ transporting beta 1 polypeptide
X63744 : solute carrier family 1, member 3
AI145044 : Glycine receptor alpha 2 subunit (glycine receptor, neonatal)
U63740 : protein kinase C-binding protein Zeta1
X66845 : dynein, cytoplasmic, intermediate chain 1
M57664 : creatine kinase, brain
U78517 : cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factor II
U86635 : glutathione S-transferase, mu 5
U10071 : cocaine and amphetamine regulated transcript
X15466 : Rat mRNA for GABA(A) receptor beta-1 subunit.
AI145494 : synapsin 2
AA818677 : Neurofilament, heavy polypeptide
AA924772 : metallothionein 3
D10666 : visinin-like 1
M38061 : glutamate receptor, ionotropic, 2
AA892312 : potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 16
U04998 : Protein tyrosine phosphatase, receptor-type, zeta polypeptide
X57281 : Glycine receptor alpha 2 subunit (glycine receptor, neonatal)
L25633 : regulated endocrine-specific protein 18
AI229237 : opioid receptor-like
AB008538 : activated leukocyte cell adhesion molecule
M25890 : Somatostatin
AB011528 : cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 3
U02096 : fatty acid binding protein 7
M63901 : Secretory granule neuroendocrine, protein 1 (7B2 protein)
U30938 : Microtubule-associated protein 2
U02983 : secretogranin III
AI639111 : ESTs
D87839 : 4-aminobutyrate aminotransferase
M88709 : opioid-binding protein/cell adhesion molecule-like
U16802 : Ca ²⁺ -dependent activator protein
M60753 : Catecholamine-O-methyltransferase
U55816 : solute carrier family 12, (potassium-chloride transporter) member 5
J03754 : ATPase isoform 2, Na ⁺ K ⁺ transporting, beta polypeptide 2
U86635 : glutathione S-transferase, mu 5
U54807 : RAB3C, member RAS oncogene family
L13040 : calcitonin receptor
M93257 : Rattus norvegicus catechol-O-methyltransferase mRNA, 3' flank.
AI639294 : ESTs
M22254 : sodium channel, voltage-gated, type 2, alpha 1 polypeptide
D28111 : Myelin-associated/Oligodendrocytic Basic Protein-81
U52663 : Rattus norvegicus peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase (PAM) gene, exon 26.
M93669 : Secretogranin II

NOTA: Genes com maior expressão no grupo obeso dieta livre (TABELA 7) estão destacados.

TABELA 10 – GENES NO NÚCLEO ARQUEADO COM EXPRESSÃO 4X MENOR
APÓS *BYPASS* GÁSTRICO COMPARADO AO GRUPO DIETA-PADRÃO

Descrição
X04979 : Rat gene for apolipoprotein E.
AI103396 : EST212685 Normalized rat embryo, cDNA clone REMCB47 3' end, mRNA sequence.
AI237836 : Guanine nucleotide-binding protein G-s, alpha subunit, Genbank no U51565
X00461 : Rat gene for alpha-lactalbumin.
AI169612 : fatty acid binding protein 4
AI234828 : Immunoglobulin alpha heavy chain (partial), complete constant region
D00575 : glycoprotein hormones, alpha subunit
U33441 : Rattus norvegicus submandibular gland mucin (RSM-1) gene, exons 1 and 2.
AI172247 : xanthine dehydrogenase
J00772 : rat prostatein subunit c3, mrna.
J00801 : whey acidic protein
AA875233 : Prosaposin (sulfated glycoprotein, sphingolipid hydrolase activator)
J00711 : casein beta
J00738 : alpha-2u globulin PGCL4
AA894092 : ESTs
Y00311 : medium-chain S-acyl fatty acid synthetase thio ester hydrolase (MCH)
S79711 : CD3 gamma-chain [rats, mRNA, 620 nt].
M18528 : C-region; Rattus leucopus Ig germline kappa-chain C-region gene, 3' end.
AI237731 : Lipoprotein lipase
X86789 : synuclein, gamma
J00712 : rat casein-gamma mrna.
M12822 : C-region; Rattus leucopus Ig germline kappa-chain C-region gene, 3' end.
X53430 : CD3 antigen delta polypeptide
AA946368 : cd36 antigen
U75411 : Rattus norvegicus anti-idiotypic immunoglobulin M light chain gene, partial cds.
M18526 : C-region; Rattus sordidus Ig germline kappa-chain C-region gene, 3' end.
AA925752 : cd36 antigen
L08100 : Glycosylation dependent cell adhesion molecule 1
D00698 : Rattus sp. mRNA for insulin-like growth factor I precursor, complete cds.
M15481 : insulin-like growth factor 1
U11071 : Rattus norvegicus polyadenylate-binding protein-related protein mRNA, 3' end.
X14848 : Rattus norvegicus mitochondrial genome.
M27434 : Rat alpha-2-u globulin mRNA.
U67884 : cartilage derived retinoic acid sensitive protein
J01436 : Rattus norvegicus mitochondrial cytochrome B gene
AA945152 : EST200651 cDNA clone RLIAH24 3' end, mRNA sequence.
K01934 : Rat hepatic product spot 14, gene and flanks.
D17695 : Rat mRNA for water channel aquaporin 3 (AQP3), complete cds.
AA858520 : follistatin
AA900769 : smooth muscle alpha-actin
M33976 : salivary protein 1
U60578 : Rattus norvegicus carbonic anhydrase II gene, exon 7 and partial cds.
AF072411 : cd36 antigen
U42719 : Complement component 4
M92059 : Rattus norvegicus adipsin mRNA sequence.
X51529 : Rat gene for platelet phospholipase A2.
D30649 : alkaline phosphodiesterase
AI639402 : ESTs
AI009658 : small inducible cytokine A5
M80633 : adenylyl cyclase 4

NOTA: Genes com menor expressão no grupo obeso dieta livre (TABELA 8) estão destacados.

Posteriormente, estabeleceu-se comparação entre os grupos BG e ODL, com o objetivo de eliminar o efeito dieta na avaliação das alterações hipotalâmicas. Os 50 genes mais aumentados e os 50 mais reduzidos após a intervenção do *bypass* gástrico estão representados na TABELA 11 e 12, respectivamente. Vários genes que se destacam entre os mais diminuídos no grupo ODL em relação ao grupo dieta-padrão destacam-se entre os mais expressos no grupo BG. Por outro lado, vários genes que se identificam como os mais aumentados no núcleo arqueado dos animais obesos (ODL), se apresentam entre os mais diminuídos após intervenção do *bypass* gástrico, demonstrando assim as alterações promovidas por este procedimento cirúrgico.

TABELA 11 – GENES NO NÚCLEO ARQUEADO COM EXPRESSÃO 4X MAIOR APÓS
BYPASS GÁSTRICO COMPARADO AO GRUPO OBESO DIETA LIVRE

Descrição
L13619 : growth response protein (CL-6)
J02791 : Acyl-Coenzyme A dehydrogenase, C-4 to C-12 straight-chain
AF078779 : voltage gated channel like 1
X57764 : endothelin receptor type B
V01244 : Rattus norvegicus prl gene encoding prolactin, exon 1 and joined CDS.
AA799279 : ESTs, Highly similar to mitochondrial carrier homolog 2
AB008538 : activated leukocyte cell adhesion molecule
X63744 : solute carrier family 1, member 3
D10706 : Ornithine decarboxylase antizyme
AI230211 : potassium voltage gated channel, Shal-related family, member 3
S78556 : 75 kda glucose regulated protein
H33461 : oxidation resistance 1
U49062 : CD24 antigen
X15013 : ribosomal protein L7a (AA 1-266); Rat mRNA for ribosomal protein L7a.
U64705 : protein synthesis initiation factor 4AII gene
AF016296 : neuropilin
AI171243 : erythrocyte protein band 4.1-like 3
AJ006971 : Death-associated like kinase
X15466 : Rat mRNA for GABA(A) receptor beta-1 subunit.
AA875019 : ESTs, Highly similar to ZAP3_MOUSE Nuclear protein ZAP3 [M.musculus]
D17711 : heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K
AA848831 : endothelial differentiation, lysophosphatidic acid G-protein-coupled receptor, 2
E03166 : Rat prolactin gene.
M55015 : Rat nucleolin gene.
U36482 : endoplasmic reticulum protein 29
U64705 : Protein synthesis initiation factor 4AII gene
D90404 : Cathepsin C (dipeptidyl peptidase I)
AI639196 : collybistin I
AF051895 : Rattus norvegicus lipocortin V mRNA, partial cds.
L13619 : growth response protein (CL-6)
AI008131 : S-Adenosylmethionine decarboxylase 1A
D17521 : Rat mRNA for protein kinase C-regulated chloride channel, complete cds.
X06984 : aldolase C (EC 4.1.2.13).
AF077354 : heat shock 70 kDa protein 4
U52663 : Rattus norvegicus peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase (PAM) gene, exon 26.
U81186 : smooth muscle-specific 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3
M84488 : Vascular cell adhesion molecule 1
X02904 : glutathione S-transferase, pi 2
M93257 : Rattus norvegicus catechol-O-methyltransferase mRNA, 3' flank.
D45254 : cellular nucleic acid binding protein
M62388 : ubiquitin conjugating enzyme
S78218 : PP1 beta; protein phosphatase 1 beta
M65251 : human immunodeficiency virus type 1 enhancer-binding protein 2
L26292 : Rattus norvegicus (clone 59) FSH-regulated protein mRNA.
AI639367 : ESTs
S81497 : intracellular hydrolase;
J00739 : Rat gene for growth hormone (presomatotropin).
AI145494 : synapsin 2
AI639381 : ESTs

NOTA: Genes com menor expressão no grupo obeso dieta livre (TABELA 8) estão destacados.

TABELA 12 – GENES NO NÚCLEO ARQUEADO COM EXPRESSÃO 4X MENOR
APÓS *BYPASS* GÁSTRICO COMPARADO AO GRUPO OBESO
DIETA LIVRE

Description
AI169370 : alpha-tubulin
AI237836 : Guanine nucleotide-binding protein G-s, alpha subunit, Genbank no U51565
AI103396 : EST212685 Normalized rat embryo, cDNA clone REMCB47 3' end, mRNA sequence.
D00575 : glycoprotein hormones, alpha subunit
X04979 : Rat gene for apolipoprotein E.
AA875233 : Prosaposin (sulfated glycoprotein, sphingolipid hydrolase activator)
X14848 : Rattus norvegicus mitochondrial genome.
U11071 : Rattus norvegicus polyadenylate-binding protein-related protein mRNA, 3' end.
AA945152 : EST200651 Normalized rat liver, cDNA clone RLIAH24 3' end, mRNA sequence.
D16554 : polyubiquitin
AA800851 : carboxylesterase 3
J01436 : cytochrome B gene
X62145 : R.rattus mRNA for ribosomal protein L8.
AA894200 : Highly similar to RAT Myosin light chain alkali
X15939 : myosin heavy chain, polypeptide 7
X58200 : Rat mRNA for ribosomal protein L23.
X51536 : ribosomal protein S3 (AA 1-243); Rat mRNA for ribosomal protein S3.
D17445 : Tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, eta polypeptide
M62752 : putative; Rat statin-related protein (s1) gene, complete CDS.
AI179576 : Hemoglobin, beta
U49049 : discs, large (Drosophila) homolog 2 (chapsyn-110)
M28255 : cytochrome c oxidase, subunit VIIIa
M62641 : Rat melanin concentrating hormone gene, complete cds.
D14076 : testicular dynamin
X63574 : somatostatin receptor 28
M91652 : Glutamine synthetase (glutamate-ammonia ligase)
AA852046 : Rat VL30 element mRNA
AA859701 : ESTs
AI228674 : Peptidylprolyl isomerase A (cyclophilin A)
AA892367 : ESTs, Highly similar to RL3_RAT 60S RIBOSOMAL PROTEIN L3 (L4) [R.norvegicus]
AA965264 : Ribosomal protein S29
AF102853 : membrane-associated guanylate kinase-interacting protein
AI639248 : Rattus norvegicus cDNA clone rx00379 3', mRNA sequence.
X78327 : ribosomal protein L13
AF028784 : Glial fibrillary acidic proteins alpha and delta (GFAP) gene, alternatively spliced
M83209 : Parotid Secretory Protein
X15939 : myosin heavy chain, polypeptide 7
V01227 : alpha-tubulin
AA892497 : xylosyltransferase 2
AI045440 : Sialophorin (gpL115, leukosianin, CD43)
AI112173 : ATPase Na ⁺ /K ⁺ transporting beta 1 polypeptide
AA875390 : ESTs
H33486 : ESTs, Moderately similar to hypothetical protein FLJ10385 [Homo sapiens] [H.sapiens]
M84725 : transgelin 3
AF034899 : seven transmembrane domain odorant receptor-like protein
U17607 : nuclear transcription factor-Y gamma
M81397 : coagulation factor 2
AI180442 : farnesyl diphosphate synthase
AA891559 : ESTs
U08290 : neuronatin

NOTA: Genes com maior expressão no grupo obeso dieta livre (TABELA 7) estão destacados.

4.7.2 Núcleo Arqueado e Tecido Celular Subcutâneo

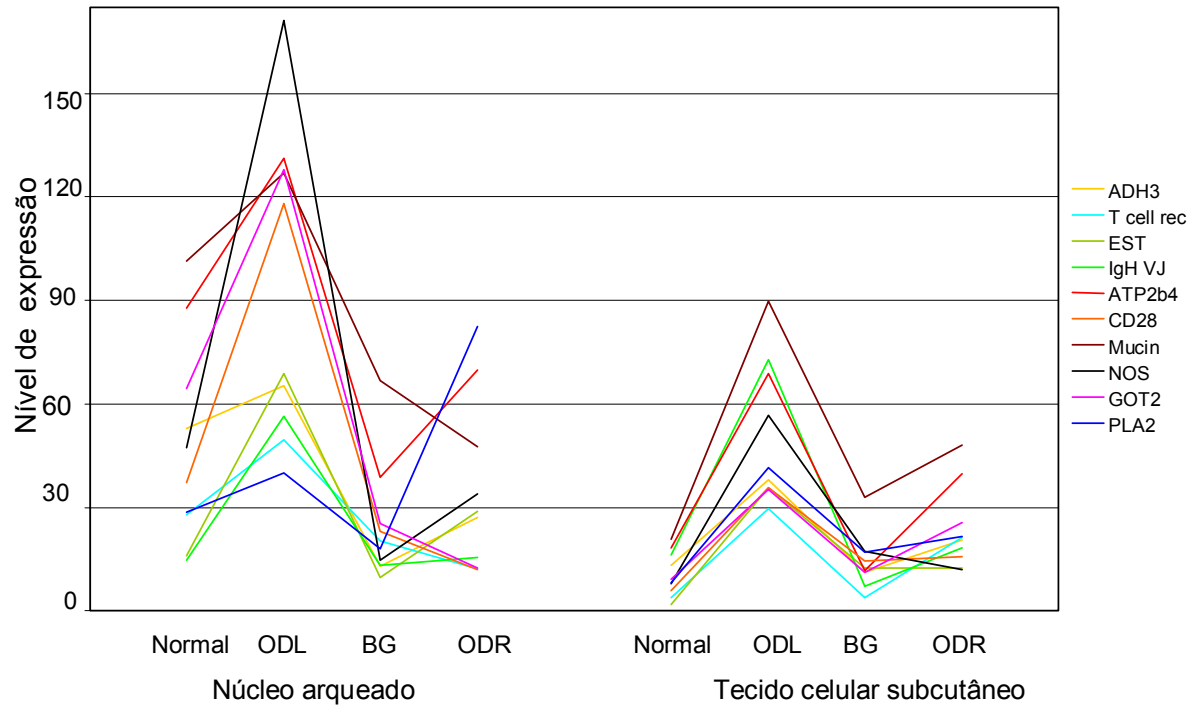
Os resultados da comparação entre as alterações gênicas no núcleo arqueado e na região abdominal subcutânea estão representados na TABELA 13 e na FIGURA 14.

Avaliaram-se os genes que apresentaram padrão de alteração semelhante no núcleo arqueado e no tecido celular subcutâneo concomitantemente. Determinaram-se os genes que estavam diminuídos no núcleo arqueado e no tecido celular subcutâneo após a cirurgia do *bypass* gástrico e no grupo que recebeu dieta-padrão, e que estivessem aumentados no grupo ODL. Assim, determinaram-se os genes que reverteram ao normal após intervenção do *bypass* gástrico, ou seja, com expressão semelhante à apresentada no grupo dieta-padrão. A TABELA 13 demonstra os genes que após *bypass* gástrico possuíam expressão semelhante à dos ratos submetidos à dieta-padrão em ambas as regiões estudadas, e que possuem grau de correlação maior do que 95%. A FIGURA 14 demonstra o nível de expressão dos genes no núcleo arqueado e no tecido celular subcutâneo nos grupos de estudo. Tais genes encontram-se aumentados nos ratos obesos em relação aos ratos normais, e mostram-se diminuídos após *bypass* gástrico. A avaliação desses genes demonstra que eles estão envolvidos com metabolismo, resposta imune e inflamatória.

TABELA 13 – GENES QUE REVERTERAM À NORMALIDADE APÓS *BYPASS* GÁSTRICO

GENE	CORRELAÇÃO	DESCRIÇÃO
X72792	0,9921	Alcohol Dehydrogenase
X14318	0,9832	Rat mRNA for T-cell receptor alpha-chain
M67465	0,9818	Hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase
M84149	0,9738	Rat IgH chain VJ region mRNA
AJ0111115	0,9672	Endothelial nitric oxide synthase , 5' region, partial
D00036	0,9637	Phospholipase A2, group 1B
M18349	0,9649	Rat leukocyte common antigen
M23887	0,9608	Rat T-cell receptor beta-chain mRNA V-region
AF055714	0,9576	Rattus norvegicus hypertension-regulated vascular factor
X60290	0,9567	Rattus norvegicus immunoglobulin heavy chain variable region
U25802	0,9563	Leuteinizing hormone subunit beta
AA891764	0,9533	Low density liporprotein receptor-related protein 2
AA893618	0,9518	Glucocorticoid receptor
AA998983	0,9514	Leptin receptor

FIGURA 14 – GENES NO NÚCLEO ARQUEADO E NO TECIDO CELULAR SUBCUTÂNEO COM DIMINUIÇÃO DA EXPRESSÃO APÓS *BYPASS* GÁSTRICO



NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita.

5 DISCUSSÃO

5.1 LINHA DE PESQUISA

Em razão de a obesidade constituir-se afecção de elevada incidência, e a principal forma de tratamento efetivo exigir procedimento cirúrgico, centra-se esta pesquisa no estudo dos efeitos do *bypass* gástrico realizado em ratos obesos. Avaliando-se as alterações bioquímicas, hipotalâmicas e gênicas em um modelo experimental, identificaram-se fatores associados à perda de peso após cirurgia bariátrica, o que contribuiu substancialmente para o entendimento da regulação da ingesta alimentar e do metabolismo energético mediante tal procedimento. Porém, não existe na literatura até a presente data um modelo experimental ideal de cirurgia bariátrica que apresente os mesmos resultados obtidos em seres humanos. Do mesmo modo, poucos são os estudos realizados com o objetivo de se avaliarem os mecanismos da perda de peso após cirurgia bariátrica em seres humanos. Dentro dessa linha de pesquisa, o Dr. Michael Meguid e colaboradores vêm realizando uma série de estudos inovadores que estão sendo sistematicamente publicados (XU, OHINATA, MEGUID, MARX, TADA, CHEN, QUINN e INUI, 2002; RAMOS, XU, ROMANOVA, MIDDLETON, CHEN, QUINN, INUI, DAS e MEGUID, 2003; MIDDLETON, RAMOS, XU, DIAB, ZHAO, DAS e MEGUID, 2004; MEGUID, RAMOS, SUSUKI, XU, GEORGE, DAS, HUGHES, QUINN, CHEN, MARX, e CUNNINGHAM, 2004; XU, RAMOS, MIDDLETON, ROMANOVA, QUINN, CHEN, DAS, INUI e MEGUID, 2004).

Os resultados obtidos nesta tese demonstram que a realização de modelo experimental de *bypass* gástrico em ratos induzidos à obesidade é possível, e que essa abordagem resulta em alterações bioquímicas periféricas, fato já demonstrado em seres humanos, e, de forma

inovadora, em alterações no sistema nervoso central. Assim, uma nova área em pesquisa sobre obesidade foi introduzida na literatura médica, o que permite o estudo das alterações hipotalâmicas em relação à ingesta alimentar e o estudo de doenças associadas à obesidade.

5.2 MODELO EXPERIMENTAL

Recorreu-se ao rato como animal de experimentação tanto pela facilidade de se obtê-lo quanto pelo fato de a maioria das investigações sobre regulação da ingesta alimentar serem realizadas em roedores. Assim, a escolha não só facilitou o estudo do hipotálamo, que é o principal centro regulador da ingesta alimentar, como também apresenta resultados que podem ser comparados com a literatura atual. Porém, existem diversos pontos que acusam diferenças funcionais e anatômicas em relação aos seres humanos, o que implica restrições e cuidados para aplicação clínica dos resultados.

Vários tipos de ratos geneticamente obesos encontram-se disponíveis para estudo da ingesta alimentar. Utilizando ratos da raça *Zucker*, que apresentam resistência à leptina, XU, OHINATA, MEGUID, MARX, TADA, CHEN, QUINN e INUI (2002) descreveram um modelo experimental de *bypass* gástrico. Os resultados desse estudo foram promissores, e esse foi o modelo cirúrgico utilizado e relatado na presente tese. Porém, alterações no gene da leptina ou no de seu receptor apresentam-se como causas raras de obesidade em seres humanos (FRIEDMAN e HALAAS, 1998). Portanto, ratos modificados geneticamente não constituem modelo experimental ideal para o estudo dos mecanismos de perda de peso após *bypass* gástrico. Assim, o presente estudo apresenta procedimentos de indução de ratos à obesidade mediante utilização de dieta hipercalórica (LEVIN, DUNN-MEYNELL e ROUTH, 1999), mimetizando o principal fator etiológico da obesidade em seres humanos. Os ratos

foram inicialmente divididos em dois grupos, de acordo com a dieta recebida durante um período de sete semanas: dieta hipercalórica e dieta-padrão. O último grupo serviu como grupo-controle, e os ratos foram considerados obesos quando acusaram diferença estatística em relação ao grupo dieta-padrão, demonstrando assim a efetividade do método de indução de obesidade utilizado.

Com o objetivo de criar um modelo experimental de cirurgia bariátrica em ratos, inicialmente desenvolveu-se um modelo de banda gástrica em ratos *Sprague Dawley* mediante colocação de um anel de silicone ao redor do fundo gástrico. Após esse procedimento, evidenciou-se dilatação do fundo gástrico proximal à banda de silicone. Os ratos prosseguiram a alimentação de forma contínua e não foi observada perda de peso. Posteriormente, XU, OHINATA, MEGUID, MARX, TADA, CHEN, QUINN e INUI (2002) descreveram um modelo experimental de *bypass* gástrico. Ambos os princípios fisiológicos que fundamentam as operações bariátricas foram utilizados: restrição e malabsorção. Utilizando o referido modelo cirúrgico em ratos geneticamente obesos, esses autores demonstraram que o *bypass* gástrico induz não apenas a perda de peso mas também a redução da ingesta alimentar. Após a caracterização do modelo experimental, tornou-se necessária a identificação dos mecanismos da perda de peso relacionados com essa cirurgia em ratos não geneticamente obesos, o que motivou a realização dos experimentos da presente pesquisa.

Atualmente existem poucos modelos experimentais que contemplem intervenções bariátricas como as descritas. YOUNG, TAYLOR, MCFEE, MILLER e GLEIXER (1984) realizaram *bypass* gástrico em ratos geneticamente obesos, da raça *Zucker*, e demonstraram que esse procedimento é associado a maior perda de peso corporal e menor ingesta alimentar. EVRAD, APRAHAMIAN, LOZA, GUERRICO, MARECAUX e DAMGE (1991) descreveram derivação biliopancreática em ratos, com antrectomia seguida de anastomose

gastrojejunal em Y de Roux, e jejunoileostomia a 3 cm da válvula ileocecal. Esse procedimento resultou em perda de 56% do peso corporal, porém os ratos morreram após 60 dias em consequência de desnutrição alimentar, não constituindo assim um bom modelo experimental. Recentemente, RUBINO e MARESCAUX (2004) realizaram *bypass* gastrojejunal com preservação do volume gástrico em ratos. Esses autores realizaram transecção do duodeno e fechamento do duodeno distal. Posteriormente, o jejuno foi seccionado a 8 cm do ângulo de Treitz e anastomosado com a porção proximal do duodeno. O trânsito biliopancreático foi reconstituído com uma anastomose jejunojejunal a 12 cm da primeira anastomose. Diferente do *bypass* gástrico utilizado neste trabalho, o referido modelo não apresentava redução da cavidade gástrica. Assim, os ratos não apresentaram diminuição da ingesta alimentar nem do peso corporal durante o período de três semanas do estudo. Porém houve melhora significativa dos níveis de triglicerídeos, de glicose e de testes de tolerância à glicose em 21 dias do pós-operatório. O mecanismo pelo qual a alteração na anatomia do trato gastrointestinal induz à melhora de comorbidades associadas à obesidade não foi investigado por esses autores. STRADER, VAHL, JANDACEK, WOODS, DALESSIO e SEELEY, em 2004, publicaram o mais recente estudo sobre o mecanismo de perda de peso após transposição ileal em ratos. Esses autores realizaram a ressecção de 10 cm de íleo terminal e anastomosaram esse segmento no jejuno proximal; assim, não houve redução da cavidade gástrica ou diminuição do trato gastrointestinal. Os ratos apresentaram maior perda de peso e menor ingesta alimentar, comparado com ratos-controle submetidos a anastomoses intestinais. Os autores demonstraram que a alteração na anatomia do trato gastrointestinal induz ao aumento na síntese dos peptídeos intestinais anorexigênicos, do peptídeo-1 de glucagon e do peptídeo YY. Sabe-se que esses peptídeos agem no hipotálamo para modular a ingesta

alimentar, porém esses autores não avaliaram as alterações hipotalâmicas provenientes do *bypass* ileal.

Após a escolha do modelo de operação bariátrica a ser desenvolvido no presente estudo, o grupo de ratos obesos foi, por sua vez, subdividido entre três grupos: *bypass* gástrico (BG); laparotomia seguida de dieta livre (ODL); e laparotomia seguida de restrição de dieta (ODR). O principal objetivo foi estabelecer comparação entre os grupos BG e ODL. O grupo ODR consumiu a média de calorias consumidas pelo grupo BG. Fato importante a destacar é que o grupo ODR apresentou-se como um modelo experimental em que somente uma pequena refeição diária foi fornecida ao rato, diferente de programas dietéticos em seres humanos, que, apesar da diminuição da ingesta calórica total, recomendam a realização de múltiplas refeições diárias. Os ratos alimentavam-se imediatamente quando lhes era fornecida a ração. Esses ratos apresentavam-se agressivos em razão de serem mantidos constantemente sem ração, sempre famintos, e tais alterações de comportamento levam ao estresse e podem alterar a resposta neuronal no hipotálamo (GAMARO, MANOLI, TORRES, SILVEIRA e DALMAZ, 2003).

5.3 ALTERAÇÕES DE PESO NO PÓS-OPERATÓRIO

Após o *bypass* gástrico, os ratos apresentaram perda de 16% do peso corporal. Os ratos submetidos à restrição alimentar também apresentaram perda de peso significativa de 12,7% em relação ao peso pré-operatório. Comparando-se os grupos BG e ODR, a operação bariátrica induziu a uma maior perda de peso, porém não foi significativa dentro do período avaliado. A diminuição da ingesta alimentar induziu à perda de peso em ambos os grupos, porém o real mecanismo da perda de peso talvez não seja similar. Especula-se que a menor

cavidade gástrica induza à saciedade por meio de estímulos recebidos no sistema nervoso central provenientes do nervo vago e de hormônios como a grelina, hormônio que induz ao término da refeição. Outro fator é que o *bypass* gástrico possui um segmento de *bypass* intestinal, o que contribui para a perda de peso. EVRAD, APRAHAMIAN, LOZA, GUERRICO, MARECAUX e DAMGE (1991), ao realizarem derivação biliopancreática em ratos, demonstraram perda de peso equivalente a 56% do peso corporal e decréscimo de 16% na ingesta alimentar. Ratos submetidos a ingesta alimentar com equivalente quantidade calórica à dos submetidos à derivação biliopancreática não apresentaram perda de peso quando comparados ao grupo em que foi realizada a derivação biliopancreática, diferente dos achados da presente pesquisa. Porém, aqueles autores anastomosaram o jejuno ao íleo distal, promovendo assim significativo grau de malabsorção intestinal, o que culminou com o óbito dos ratos em decorrência de caquexia.

A quantidade de ingesta calórica após o *bypass* gástrico apresentou-se significativamente diminuída, assim como o volume e a frequência das refeições. Atribuiu-se à diminuição do tamanho das refeições o menor volume da neocavidade gástrica (TOPPINO, MORINO, CAPUZZI, MISTRANGELO, CARRERA e MORINO, 1999); porém, o menor número de refeições demonstra que essa cirurgia altera a regulação da ingesta alimentar em nível do sistema nervoso central.

Concomitante à perda de peso, houve um decréscimo significativo na quantidade de tecido celular subcutâneo e de gordura retroperitoneal, comparado com ratos submetidos a laparotomia. Houve redução na quantidade de tecido mesentérico, porém este não foi significativo. Os ratos que se alimentaram de dieta hipercalórica apresentaram aumento significativo em todos os depósitos adiposos quando comparados aos ratos que receberam dieta-padrão, demonstrando assim a efetividade do método de indução à obesidade.

5.4 ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS

Uma das indicações para o tratamento cirúrgico da obesidade elege pacientes com IMC de 35 a 39,9 e portadores de comorbidades de difícil controle. Assim, existe extensa documentação na literatura sobre melhora de comorbidades após operações bariátricas BUCHWALD, AVIDOR, BRAUNWALD, JENSEN, PORIES, FAHRABACH e SCHOELLES (2004). No presente estudo, os ratos do grupo ODL apresentavam-se hiperglicêmicos, hiperinsulinêmicos e possuíam grandes depósitos de gordura. Após o *bypass* gástrico, houve melhora nos níveis séricos de glicose, de insulina, e de gordura hepática. Houve diminuição das taxas de triglicerídeos, porém não foi significativo. Outros autores demonstraram resultados semelhantes em animais de laboratório (EVRAD, APRAHAMIAN, LOZA, GUERRICO, MARECAUX e DAMGE, 1991; XU, OHINATA, MEGUID, MARX, TADA, CHEN, QUINN e INUI, 2002).

A leptina, que é um hormônio produzido pelos adipócitos, diminuiu significativamente em razão da redução tanto do peso corporal quanto dos depósitos de tecido adiposo. Resultado semelhante em humanos foi publicado por NIJHUIS, VAN DIELEN, BUURMAN e GREVE (2004), que demonstraram diminuição de leptina sérica 24 meses após cirurgia do *bypass* gástrico em pacientes obesos.

Acredita-se que a redução de ingesta calórica e, conseqüentemente, a diminuição do peso corporal seja responsável pela melhora de doenças como *Diabetes mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, entre outras. Porém, PORIES (2004) demonstrou melhora dos parâmetros glicêmicos mesmo antes de significativa perda de peso, sugerindo que o intestino proximal participe da patogênese da *Diabetes mellitus* tipo 2. Recentemente, RUBINO e MARESCAUX (2004) realizaram um *bypass* gastrojejunal com preservação do

volume gástrico em ratos, que, apesar de não acusarem perda de peso, após três semanas apresentaram significativa melhora dos níveis glicêmicos, da tolerância à glicose, dos níveis de ácidos graxos livres e do colesterol. Portanto, os mecanismos desencadeados pela cirurgia bariátrica induz à melhora das comorbidades ainda não se encontra elucidado.

5.5 ALTERAÇÕES HIPOTALÂMICAS

Pacientes submetidos à cirurgia bariátrica apresentam alterações no hábito alimentar, como redução do apetite, saciedade precoce e alterações em relação à preferência alimentar, o que sugere que essa intervenção altera os mecanismos de controle da ingesta alimentar. Porém, não existem na literatura estudos que demonstrem alterações hipotalâmicas após cirurgia de *bypass* gástrico.

No sistema nervoso, a regulação do apetite submete-se ao controle de vários neuropeptídeos e de receptores hipotalâmicos que estimulam ou inibem a ingesta alimentar. Entre esses, o NPY e o hormônio α -MSH exercem efeitos opostos. O NPY impõe-se como um dos mais potentes orexigênicos peptídeos conhecidos, sendo que 40% dessa proteína é sintetizada no núcleo arqueado do hipotálamo. Este núcleo recebe estímulos aferentes do trato gastrintestinal e envia informações para o núcleo paraventricular do hipotálamo (HEINRICHS, MENZGUI e KOOB, 1998). Por sua vez, o hormônio α -MSH é sintetizado nos núcleos arqueado, paraventricular, dorsomedial, ventromedial e na área hipotalâmica lateral (BAGNOL, LU, KAELEN, DAY, OLLMAN, GANTZ, AKIL, BARSH e WATSON, 1999). Isso justifica porque os núcleos hipotalâmicos arqueado e paraventricular, assim como os peptídeos NPY e α -MSH foram estudados pela imuno-histoquímica no presente estudo.

Optou-se pelo estudo dos receptores de serotonina em razão de o sistema monoaminérgico atuar na regulação da ingesta alimentar e também porque drogas antiobesidade alteram os níveis hipotalâmicos de serotonina (HAUNER, 2001). Vários estudos demonstram que a inoculação de agentes serotoninérgicos no hipotálamo induz à diminuição da ingesta alimentar, assim como a utilização de antagonistas induzem a efeito oposto (LEIBOWITZ, WEISS e SHOR-POSNER, 1998; LAVIANO e MEGUID, 2003).

O estudo desenvolvido na presente tese demonstrou que a perda de peso após cirurgia de *bypass* gástrico associa-se a diminuição de NPY e a aumento de α -MSH e de receptores 5-HT-1B, e tais alterações podem contribuir para a supressão do apetite e, assim, à perda de peso. No grupo ODL, o NPY esteve significativamente elevado no núcleo arqueado e em ambas as regiões do núcleo paraventricular em relação tanto ao grupo *bypass* gástrico quanto ao grupo ODR. Como não se registrou diferença entre os grupos BG e ODR, sugere-se que a restrição calórica atue como um estímulo importante, o suficiente para afetar a expressão de NPY. Em contraste, α -MSH esteve significativamente menor no grupo ODL e aumentado nos grupos *bypass* gástrico e ODR. O aumento de α -MSH no núcleo arqueado correlaciona-se com aumento em ambas regiões do PVN. Por sua vez, receptores de serotonina 1B não foram identificados no núcleo arqueado, demonstrando que a atividade serotoninérgica associada à regulação da ingesta alimentar neste modelo experimental ocorre principalmente no núcleo paraventricular do hipotálamo.

Este é o primeiro estudo a avaliar as alterações hipotalâmicas após cirurgia de *bypass* gástrico. Porém, apesar dos resultados obtidos, o exato mecanismo pelo qual a perda de peso leva a uma melhora das alterações metabólicas associadas à obesidade ainda não estão determinadas. Estes resultados são importantes no direcionamento de futuros estudos que

forneirão melhor esclarecimento sobre as alterações neuro-hormonais associadas à perda de peso após intervenções bariátricas.

5.6 ALTERAÇÕES GÊNICAS

Aproximadamente 7.000 genes são analisados com o *Gene Chip U34A*, demonstrando, assim, que a quantidade de informações obtidas mediante essa técnica de biologia molecular é significativamente expressiva, o que dificulta a análise dos resultados. Portanto, impõe-se mais estudos utilizando *microarray* em pesquisas sobre as alterações após o *bypass* gástrico, visto que este é o primeiro estudo do gênero na literatura.

Para determinar os efeitos da dieta na expressão gênica no núcleo hipotalâmico arqueado, inicialmente estabeleceu-se comparação entre os ratos alimentados com dieta hipercalórica e os alimentados com dieta-padrão. Assim, determinaram-se os genes que apresentavam expressão ampliada ou reduzida em ratos obesos. Os genes que se apresentaram aumentados no grupo ODL desempenham função secretora e estrutural, e os que apresentaram decréscimo na expressão estão relacionados com o metabolismo de ácidos graxos e com o crescimento celular.

Após a determinação dos genes relacionados com o tipo de dieta consumida por sete semanas, estabeleceu-se comparação entre os ratos submetidos a *bypass* gástrico com os ratos do grupo dieta-padrão. Evidenciou-se que um grande número de genes que se apresentavam aumentados ou diminuídos nesta análise eram os mesmos que se apresentavam alterados na comparação entre os grupos que receberam dieta hipercalórica ou dieta-padrão. Assim, estes resultados indicam que alterações produzidas pela obesidade induzida por dieta hipercalórica

não só permanecem por longo prazo, mas ainda se apresentam inalteradas, mesmo após a realização do *bypass* gástrico.

Posteriormente, estabeleceu-se comparação entre os grupos de ratos obesos submetidos a *bypass* gástrico e os ratos obesos submetidos somente à laparotomia, evitando-se assim o fator dieta na comparação entre os grupos. Vários genes destacaram-se entre os mais aumentados e os mais diminuídos após o *bypass* gástrico, demonstrando assim as alterações que essa operação promove no núcleo arqueado. Com base nas observações acima, pode-se afirmar que a perda de peso após *bypass* gástrico está associada a alterações no processo metabólico.

Em virtude de o hipotálamo ser o principal centro regulador da ingesta alimentar, e o excesso de energia ser armazenado em nível de tecido celular subcutâneo, este estudo investigou a expressão gênica nessas duas regiões anatômicas, com a finalidade de avaliar a existência de interação entre ambas as regiões.

Determinaram-se os genes que estavam concomitantemente diminuídos no núcleo arqueado e no tecido celular subcutâneo após a operação de *bypass* gástrico e no grupo que recebeu dieta-padrão, e que estivessem aumentados no grupo ODL. Assim, determinaram-se os genes que reverteram ao normal após intervenção do *bypass* gástrico. Após identificação desses genes, pesquisou-se a probabilidade de relação desses mesmos genes com o metabolismo energético, o que será descrito a seguir.

Ocorreu aumento da expressão de desidrogenase alcoólica, desidrogenase hidroxidelta-5-esferóide, receptor de glucocorticóide e leptina em ratos obesos. A expressão desses genes apresentou-se diminuída após cirurgia do *bypass* gástrico em ambas as regiões avaliadas, sugerindo que ocorrem alterações específicas no metabolismo de carboidratos e de lipídios associados com obesidade e perda de peso.

A enzima desidrogenase alcoólica, que se apresentou diminuída após o *bypass* gástrico, apresenta importante função na síntese dos ácidos graxos e dos triglicerídeos, e alterações genéticas dessa enzima exercem impacto sobre doenças cardiovasculares, que comumente se associam com obesidade (HINES, STAMPFER, MA, GAZIANO, RIDKER, HANKINSON, SACKS, RIMM e HUNTER, 2001). O gene desidrogenase hidroxidelta-5-esferóide e o hormônio luteinizante participam na síntese da pregnenolona, da progesterona, e de outros hormônios esteróides, apresentando, assim, funções relacionadas com a fertilidade e com a deposição de gordura em determinadas regiões corporais. A sua significância na obesidade não foi ainda determinada. Pode estar associada ao aumento de incidência de gravidez após perda de peso ocasionada por cirurgia de *bypass* gástrico (CLARK, THORNLEY, TOMLISON, GELLETLEY e NORMAN, 1998). Tais genes não apresentaram decréscimo após perda de peso com diminuição da ingesta calórica apenas.

Receptores de glucocorticóides apresentaram-se diminuídos após o *bypass* gástrico. O excesso de glucocorticóides causa hipertensão arterial, obesidade, intolerância à glicose, que constituem fatores comuns associados à obesidade abdominal e à síndrome metabólica. Os receptores de glucocorticóides controlam tanto a resistência à insulina quanto o metabolismo energético (BUJALSKA, KUMAR e STEWART, 1997). Além disso, glucocorticóides exercem função antiinflamatória e suprimem a produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina 6 e o fator de necrose tumoral alfa. Um aumento da expressão de receptores alfa e beta das células T foi notado em ratos obesos, constatando-se redução após o *bypass* gástrico. Isso sugere que a ativação de células T, que estimulam a secreção de IL-6 e TNF, suporta o conceito de que inflamação está associada à fisiopatologia da obesidade (RAMOS, XU, ROMANOVA, MIDDLETON, CHEN, QUINN, INUI, DAS e MEGUID, 2003).

Assim como os receptores de glucocorticóides, o fator vascular regulador de hipertensão e o receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL) apresentaram-se aumentados nos ratos do grupo ODL e diminuídos no grupo BG. O aumento na expressão do fator vascular regulador da hipertensão e do receptor de glucocorticóide podem explicar a associação entre obesidade, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares em seres humanos.

Sabe-se que vários neurotransmissores, neuropeptídeos e hormônios, como o NPY e o α -MSH avaliados neste trabalho, são expressos em nível do hipotálamo e regulam a ingestão alimentar; porém, tais genes não apresentaram aumento de expressão no tecido celular subcutâneo, e, por esse motivo, não ficou evidenciado o seu aumento em ambos os tecidos.

Assim, a presente investigação se reporta ao estudo das alterações em nível do núcleo hipotalâmico arqueado e do tecido celular subcutâneo, para determinar os genes que se encontram expressos em ambos os tecidos, e fornecer dados preliminares para futuros estudos, visto que alterações gênicas no hipotálamo de ratos submetidos à intervenção de *bypass* gástrico não foram anteriormente reportadas na literatura. Os resultados sugerem que existam genes associados ao metabolismo que se apresentam alterados simultaneamente no hipotálamo e no tecido celular subcutâneo em ratos obesos. Tais genes apresentam redução da expressão após perda de peso. Esta associação demonstra a existência de correlação entre o sistema nervoso central e os depósitos de energia na forma de gordura na periferia. Porém, futuros estudos em nível de transcrição gênica são necessários, visto que o aumento da expressão gênica pode não estar associado ao aumento de formação de proteínas.

5.7 PERSPECTIVAS E NOVOS ESTUDOS

Com os resultados obtidos e relatados nesta pesquisa, vários outros estudos vêm sendo realizados para um melhor entendimento dos mecanismos da perda de peso após cirurgia do *bypass* gástrico. O modelo experimental apresentado neste estudo vem sendo modificado, visto que, após o término de um experimento, sempre novas idéias surgem e modificações são necessárias. Atualmente, foi introduzido neste modelo experimental um novo tipo de grampeador, EZ35B (Ethicon®), com o qual é possível produzir uma bolsa gástrica de 20% da dimensão do órgão, por meio de concomitante transecção do estômago (MEGUID, RAMOS, SUSUKI, XU, GEORGE, DAS, HUGHES, QUINN, CHEN, MARX e CUNNINGHAM, 2004). Utilizando essa técnica operatória, os ratos submetidos a *bypass* gástrico apresentam perda de peso sustentada por 90 dias de pós-operatório. As alterações bioquímicas, neuro-hormonais e gênicas associadas a este procedimento estão sendo atualmente analisadas, e, dentro dos próximos anos, ajudarão a entender este complexo mecanismo de perda de peso.

Os dados obtidos evidenciam resultados positivos, o que impõe que outras investigações retomem a trilha aberta por esta pesquisa para que haja melhor compreensão da regulação da ingesta alimentar em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo permitem chegar às seguintes conclusões:

- a) utilização de dieta hipercalórica por sete semanas induz à obesidade em ratos não geneticamente obesos;
- b) o *bypass* gástrico em ratos obesos resulta em diminuição de peso corporal, menor ingestão calórica, menor volume e menor frequência de refeições;
- c) após *bypass* gástrico há melhora dos níveis séricos de glicose, de insulina e de leptina;
- d) a perda de peso após o *bypass* gástrico associa-se à diminuição hipotalâmica de NPY e ao aumento de α -MSH e também de receptores serotoninérgicos 1B;
- e) O *bypass* gástrico associa-se a alterações gênicas em nível tanto do núcleo hipotalâmico arqueado quanto do tecido celular subcutâneo.

REFERÊNCIAS

- ABELSON, P.; KENNEDY, D. The obesity epidemic. **Science**, Washington, v.304, n.5676, p.1413, 2004.
- ALDEN, J.F. Gastric and jejunoileal bypass: A comparison in treatment of morbid obesity. **Arch. Surg.**, Chicago, v.112, n.7, p.799-806, 1977.
- ALLISON, D.B.; FONTAINE, K.R.; MANSON, J.E.; STEVENS, J.; VANITALLIE, T.B. Annual deaths attributable to obesity in the United States. **JAMA**, v.282, n.16, p.1530-1538, 1999.
- ALLISON, D.B.; ZANNOLLI, R.; NARAYAN, K.M. The direct health care costs of obesity in the United States. **Am. J. Public Health**, New York, v.89, n.8, p.1194-1199, 1999.
- AMERICAN SOCIETY OF BARIATRIC SURGERY. Disponível em: <http://www.asbs.org/>
- BAGNOL, D.; LU, X.Y.; KAELEN, C.B.; DAY, H.E.; OLLMAN, M.; GANTZ, I.; AKIL, H.; BARSH, G.S.; WATSON, S.J. Anatomy of an endogenous antagonist: Relationship between AgRP and POMC in brain. **J. Neurosci.**, Baltimore, v.19, n.18, p.1-7, 1999.
- BALSIGER, B.M.; POGGIO, J.L.; MAI, J.; KELLY, K.A.; SARR, M.G. Ten and more years after vertical banded gastroplasty as primary operation for morbid obesity. **J. Gastrointest. Surg.**, St. Louis, v.4, n.4, p.598-605, 2000.
- BARSH, G.S.; FAROOQI, I.S.; O'RAHILLY, S. Genetics of body-weight regulation. **Nature**, London, v.404, n.6778, p.644-651, 2000.
- BATTERHAM, R.L.; COWLEY, M.A.; SMALL, C.J.; HERZOG, H.; COHEN, M.A.; DAKIN, C.L.; WREN, A.M.; BRYNES, A.E.; LOW, M.J.; GHATEI, M.A.; CONE, R.D.; BLOOM, S.R. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. **Nature**, London, v.418, n.6898, p.650-654, 2002.
- BELACHEW, M.; LEGRAND, M.; VINCENTI, V.V.; DEFFECHEREUX, T.; JOURDAN, J.L.; MONAMI, B.; JACQUET, N. Laparoscopic placement of adjustable silicone gastric band in the treatment of morbid obesity: How to do it. **Obes. Surg.**, Oxford, v.5, n.1, p.66-70, 1995.
- BUCHWALD, H.; AVIDOR, Y.; BRAUNWALD, E.; JENSEN, M.D.; PORIES, W.; FAHRABACH, K.; SCHOELLES, K. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v.292, n.14, p.1724-1737, 2004.
- BUJALSKA, I.J.; KUMAR, S.; STEWART, P.M. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? **Lancet**, London, v.349, n.9060, p.1210-1213, 1997.
- CEELEN, W.; WALDER, J.; CARDON, A.; VAN RENTERGHEM, K.; HESSE, U.; EL MALT, M.; PATTYN, P. Surgical treatment of severe obesity with a low-pressure adjustable

gastric band: Experimental data and clinical results in 625 patients. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v.237, n.1, p.10-16, 2003.

CHELALA, E.; CADIÈRE, G.B.; FAVRETTI, F.; HIMPENS, J.; VERTRUYEN, M.; BRUYNS, J.; MAROQUIN, L.; LISE, M. Conversions and complications in 185 laparoscopic adjustable silicone gastric banding cases. **Surg. Endosc.**, New York, v.11, n.3, p.268-271, 1997.

CLARK, A.M.; THORNLEY, B.; TOMLINSON, L.; GALLETLEY, C.; NORMAN, R.J. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. **Hum. Reprod.**, Oxford, v.13, n.6, p.1502-1505, 1998.

COLE, J.; ISIK, F. Human genomics and microarrays: Implications for the plastic surgeon. **Plast. Reconstr. Surg.**, Baltimore, v.110, n.3, p.849-858, 2002.

COSTENTIN, J. Physiological and neurobiological elements of food intake. **Ann. Pharm. Fr.**, Paris, v.62, n.2, p.92-102, 2004.

CUMMINGS, D.E.; WEIGLE, D.S.; FRAYO, R.S.; BREEN, P.A.; MA, M.K.; DELLINGER, E.P.; PURNELL, J.Q. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.346, n.21, p.1623-1630, 2002.

DA VEIGA, G.V.; DA CUNHA, A.S.; SICHIERI, R. Trends in overweight among adolescents living in the poorest and richest regions of Brazil. **Am. J. Public Health**, New York, v.94, n.9, p.1544-1548, 2004.

DAVIDSON, M.H.; HAUPTMAN, J.; DIGIROLAMO, M.; FOREYT, J.P.; HALSTED, C.H.; HERBER, D.; HEIMBURGER, D.C.; LUCAS, C.P.; ROBBINS, D.C.; CHUNG, J.; HEYMSFIELD, S.B. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. **JAMA**, v.281, n.3, p.235-242, 1999.

DEMARIA, E.J.; SUGERMAN, H.J.; MEADOR, J.G.; DOTY, J.M.; KELLUM, J.M.; WOLFE, L.; SZUCS, R.A.; TURNER, M.A. High failure rate following laparoscopic adjustable silicone gastric banding for treatment of morbid obesity. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 233, n.6, p.809-818, 2001.

DERISI, J.; PENLAND, L.; BROWN, P.O.; BITTNER, M.L.; MELTZER, P.S.; RAY, M.; CHEN, Y.; SU, Y.A.; TRENT, J.M. Use of a cDNA microarray to analyse gene expression patterns in human cancer. **Nat. Genet.**, New York, v.14, n.4, p.457-460, 1996.

ERICKSON, J.C.; CLEGG, K.E.; PALMITER, R.D. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. **Nature**, London, v.381, n.6581, p.415-421, 1996.

EVRAID, S.; APRAHAMIAN, M.; LOZA, E.; GUERRICO, M.; MARECAUX, J.; DAMGE, C. Malnutrition and body weight loss after biliopancreatic bypass in the rat. **Int. J. Obes.**, London, v.15, n.1, p.51-58, 1991.

FAN, W.; BOSTON, B.A.; KESTERSON, R.A.; HRUBY, V.J.; CONE, R.D. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. **Science**, Washington, v.385, n.6612, p.165-168, 1997.

FAROOQI, I.S.; KEOGH, J.M.; YEO, G.S.; LANK, E.J.; CHEETHAM, T.; O'RAHILLY, S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.348, n.12, p.1085-1095, 2003.

FAVRETTI, F.; CADIERE, G.B.; SEGATO, G.; Busetto, L.; LOFFREDO, A.; VERTRUYEN, M.; ENZI, G.; CANIATO, D.; DE MARCHI, F.; LISE, M. Bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS) applied to laparoscopic gastric banding patients. **Obes. Surg.**, Oxford, v.8, n5, p.500-504, 1998.

FINK, A.S. 2002 Consensus conference on management of obesity. **J. Gastrointest. Surg.**, St. Louis, v.7, n.4, p.433-437, 2003.

FLEGAL, K.; CARROLL, M.; KUCZMARSKI, R.; JOHNSON, C.L. Overweight and obesity in the United States: Prevalence and trends 1960-1994. **Int. J. Obes.**, London, v.22, n.1, p.39-47, 1998.

FONTAINE, K.R.; REDDEN, D.T.; WANG, C.; WESTFALL, A.O.; ALLISON, D.B. Years of life lost due to obesity. **JAMA**, v.289, n.2, p.187-193, 2003.

FOSTER, G.D.; WADDEN, T.A.; PHELAN, S.; SARWER, D.B.; SANDERSON, R.S. Obese patients' perceptions of treatment outcomes and the factors that influence them. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v.161, n.17, p.2133-2139, 2001.

FRIEDMAN, J.M.; HALAAS, J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, London, v.395, n.6704, p.763-770, 1998.

GAMARO, G.D.; MANOLI, L.P.; TORRES, I.L.; SILVEIRA, R.; DALMAZ, C. Effects of chronic variate stress on feeding behavior and on monoamine levels in different rat brain structures. **Neurochem. Int.**, Elmsford, v.42, n.2, p.107-114, 2003.

GELIEBTER, A.; WESTREICH, S.; GAGE, D.; HASHIM, S.A. Intragastric balloon reduces food intake and body weight in rats. **Am. J. Physiol.**, Washington, v.251, n.4, p.794-797, 1986.

GIRAUDO, S.Q.; BILLINGTON, C.J.; LEVINE, A.S. Feeding effects of hypothalamic injections of melanocortin 4 receptor ligands. **Brain Res.**, Amsterdam, v.809, n.2, p.302-306, 1998.

GRIFFEN, W.O.; YOUNG, V.L.; STEVENSON, C.C. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v.186, n.4, p.500-509, 1977.

GRILL, H.J.; GINSBERG, A.B.; SEELEY, R.J.; KAPLAN, J.M. Brainstem application of melanocortin receptor ligands produces long-lasting effects on feeding and body weight. **J. Neurosci.**, Baltimore, v.18, n.23, p.10128-10135, 1998.

GURR, M.I. Trends in fat consumption. **Br. J. Nutr.**, Wallingford, v.73, n.1, p.147-150, 1995.

HAMILTON, M.; GREENWAY, F. Evaluating commercial weight loss programmes: An evolution in outcomes research. **Obes. Rev.**, Oxford, v.5, n.4, p.217-232, 2004.

HARA, H.; OHYAMA, S.; HIRA, T. Luminal dietary protein, not amino acids, induces pancreatic protease via CCK in pancreaticobiliary diverted rats. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, Bethesda, v.278, n.6, p.937-945, 2000.

HARTSOOK, E.W.; HERSHBERGER, T.V. A simplified method for sampling small animal carcasses for analyses. **Proc. Soc. Exp. Bio. Med.**, Malden, v.113, p.973-977, 1963.

HAUNER, H. Current pharmacological approaches to the treatment of obesity. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, Hampshire, v.25, n.1, p.102-106, 2001.

HAUPTMAN, J.; LUCAS, C.; BOLDRIN, M.N.; COLLINS, H.; SEGAL, K.R. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. **Arch. Fam. Med.**, Chicago, v.9, n.2, p.160-167, 2000.

HEINRICHS, S.C.; MENZAGUI, F.; KOOB, G.F. Neuropeptide Y-induced feeding and its control. **Vitam. Horm.**, New York, v.54, p.51-66, 1998.

HESS, D.S.; HESS, D.W. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. **Obes. Surg.**, Oxford, v.8, n.3, p.267-82, 1998.

HINES, L.M.; STAMPFER, M.J.; MA, J.; GAZIANO, J.M.; RIDKER, P.M.; HANKINSON, S.E.; SACKS, F.; RIMM, E.B.; HUNTER, D.J. Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.344, n.8, p.549-555, 2001.

IBER, F.L.; COPPER, M. Jejunoileal bypass for the treatment of massive obesity. Prevalence, morbidity, and short- and long-term consequences. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v.30, n.1, p.4-15, 1977.

INUI, A.; MEGUID, M.M. Cachexia and obesity: Two sides of one coin? **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, London, v.6, n.4, p.395-399, 2003.

JAMES, W.P.; ASTRUP, A.; FINER, N.; HILSTED, J.; KOPELMAN, P.; ROSSNER, S.; SARIS, W.H.; VAN GAAL, L.F. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: A randomized trial. **Lancet**, London, v.356, n.9248, p.2119-2125, 2000.

KAPLAN, L.M. Body weight regulation and obesity. **J. Gastrointest. Surg.**, St. Louis, v.7, n.4, p.443-451, 2003.

KASK, A.; PAHKLA, R.; IRS, A.; RAGO, L.; WIKBERG, J.E.; SCHIOTH, H.B. Long-term administration of MC4 receptor antagonist HS014 causes hyperphagia and obesity in rats. **Neuroreport**, Oxford, v.10, n.4, p.707-711, 1999.

KISSILEFF, H.R.; NAKASHIMA, R.K.; STUNKARD, A.J. Effects of jejunoileal bypass on meal patterns in genetically obese and lean rats. **Am. J. Physiol.**, Washington, v.237, n.3, p.217-224, 1979.

KLEIN, S. Medical management of obesity: Present and future therapy. **J. Gastrointest. Surg.**, St. Louis, v.7, n.4, p.464-467, 2003.

KOTLER, D.P.; KOOPMANS, H. Preservation of intestinal structure and function despite weight loss produced by ileal transposition in rats. **Physiol. Behav.**, Oxford, v.32, n.3, p.423-427, 1984.

KREMEN, A.J.; LINNER, J.H.; NELSON, C.H. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v.140, n.3, p.439-448, 1954.

KRUDE, H.; BIEBERMANN, H.; LUCK, W.; HORN, R.; BRABANT, G.; GRUTERS, A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. **Nat. Genet.**, New York, v.19, n.2, p.155-157, 1998.

KUZMAK, L.I.; YAP, I.S.; MCGUIRE, L.; DIXON, J.S.; YOUNG, M.P. Surgery for morbid obesity using an inflatable gastric band. **AORN J.**, New York, v.51, n.5, p.1307-1324, 1990.

LAVIANO, A.; MEGUID, M.M. Serotonin and obesity. **Curr. Med. Chem.**, Schiphol, v.3, n.2, p.89-100, 2003.

LEIBOWITZ, S.F.; WEISS, G.F.; SHOR-POSNER, G. Hypothalamic serotonin: Pharmacological, biochemical, and behavioral analyses of its feeding-suppressive action. **Clin. Neuropharmacol.**, New York, v.11, p.S51-S71, 1988.

LEVIN, B.E.; DUNN-MEYNELL, A.A.; ROUTH, V.H. Brain glucose sensing and body energy homeostasis: Role in obesity and diabetes. **Am. J. Physiol.**, Washington, v.76, n.5, p.1223-1231, 1999.

LINNER, J.H. Gastric operations: Specific techniques. **Surgery for morbid obesity**. New York: Springer-Verlag, p.65-80, 1984.

LIPSHUTZ, R.J.; FODOR, S.P.; GINGERAS, T.R.; LOCKHART, D.J. High density synthetic oligonucleotide arrays. **Nat. Genet.**, New York, v.21, n.1, p.20-24, 1999.

LOOS, R.J.; BOUCHARD, C. Obesity. Is it a genetic disorder? **J. Intern. Med.**, Oxford, v.254, n.5; p.401-425, 2003.

MACLEAN, L.D. Intestinal bypass operations for obesity: A review. **Can. J. Surg.**, Toronto, v.19, n.5, p.387-388, 1976.

MACNEIL, D.J.; HOWARD, A.D.; GUAN, X.; FONG, T.M.; NARGUND, R.P.; BEDNAREK, M.A.; GOULET, M.T.; WEINBERG, D.H.; STRACK, A.M.; MARSH, D.J.; CHEN, H.Y.; SHEN, C.; CHEN, A.S.; ROSENBLUM, C.I.; MACNEIL, T.; TOTA, M.; MACINTYRE, E.D.; VAN DER PLOEG, L.H. The role of melanocortins in body weight regulation: Opportunities for the treatment of obesity. **Eur. J. Pharmacol.**, Amsterdam, v.450, n.1, p.93-109, 2002.

MAES, H.H.; NEALE, M.C.; EAVES, L.J. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. **Behav. Genet.**, v.27, n.4, p.325-351, 1997.

MAKARENKO, I.G.; MEGUID, M.M.; UGRUMOV, M.V. Distribution of serotonin 5-hydroxytryptamine 1B (5-HT(1B)) receptors in the normal rat hypothalamus. **Neurosci. Lett.**, Amsterdam, v.328, n.2, p.155-159, 2002.

MANSON, J.E.; BASSUK, S.S. Obesity in the United States. A fresh look at its high toll. **JAMA**, v.289, n.2, p.229-230, 2003.

MARCEAU, P.; BIRON, S.; BOURQUE, R.A.; POTVIN, M.; HOULD, F.S.; SIMARD, S.P. Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy. **Obes. Surg.**, Oxford, v.3, n.1, p.29-35, 1993.

MARCEAU, P.; HOUD, F.S.; SIMARD, S.; LEBEL, S.; BOURQUE, R.A.; POTVIN, M.; BIRON, S. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. **World J. Surg.**, New York, v.22, n.9, p.947-954, 1998.

MASON, E.E. Vertical banded gastroplasty for obesity. **Arch. Surg.**, Chicago, v.117, n.5, p.701-706, 1982.

MASON, E.E.; ITO, C. Gastric bypass in obesity. **Surg. Clin. North. Am.**, Philadelphia, v.47, n.6, p.1345-1352, 1967.

MASON, E.E.; PRINTEN, K.J.; BLOMMERS, T.J.; SCOTT, D.H. Gastric bypass for obesity after ten years experience. **Int. J. Obes.**, London, v.2, n.2, p.197-206, 1978.

MATZ, P.E.; FOSTER, G.D.; FAITH, M.S.; WADDEN, T.A. Correlates of body image dissatisfaction among overweight women seeking weight loss. **J. Consult. Clin. Psychol.**, Washington, v.70, n.4, p.1040-1044, 2002.

MCMAHON, F.G.; FUJIOKA, K.; SINGH, B.N.; MENDEL, C.M.; ROWE, E.; ROLSTON, K.; JOHNSON, F.; MOORADIAN, A.D. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: A 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v.160, n.14, p.2185-2191, 2000.

MCMINN, J.E.; WILKINSON, C.W.; HAVEL, P.J.; WOODS, S.C.; SCHAWARTZ, M.W. Effect of intracerebroventricular α -MSH on food intake, adiposity, c-Fos induction, and neuropeptide expression. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, Bethesda, v.279, n.2, p.695-703, 2000.

MEGUID, M.M.; KAWASHIMA, Y.; CAMPOS, A.C.; GELLING, P.D.; HILL, T.W.; CHEN, T.Y.; YANG, Z.J.; HITCH, D.C.; HAMMOND, W.G.; MULLER, W.J. Automated computerized rat eater meter: Description and application. **Physiol. Behav.**, Oxford, v. 48, n.5, p.759-763, 1990.

MEGUID, M.M.; RAMOS, E.J.; SUSUKI, S.; XU, Y.; GEORGE, Z.M.; DAS, U.N.; HUGHES, K.; QUINN, R.; CHEN, C.; MARX, W.; CUNNINGHAM, P.R. A surgical rat model of human roux-en-Y gastric bypass. **J. Gastrointest. Surg.**, St. Louis, v.8, n.5, p.621-630, 2004.

MIDDLETON, F.A.; MIRNICS, K.; PIERRI, J.N.; LEWIS, D.A.; LEVITT, P. Gene expression profiling reveals alterations of specific metabolic pathways in schizophrenia. **J. Neurosci.**, Baltimore, v.22, n.7, p.2718-2729, 2002.

MIDDLETON, F.A.; RAMOS, E.J.; XU, Y.; DIAB, H.; ZHAO, X.; DAS, U.N.; MEGUID, M.M. Application of genomic technologies: DNA microarrays and metabolic profiling of obesity in the hypothalamus and in subcutaneous fat. **Nutrition**, Syracuse, v.20, n.1, p.14-25, 2004.

MIRAGLIA DEL GIUDICE, E.; CIRILLO, G.; NIGRO, V.; SANTORO, N.; DURSO, L.; RAIMONDO, P.; COZZOLINO, D.; SCAFATO, D.; PERRONE, L. Low frequency of melanocortin-4 receptor (MC4R) mutations in a Mediterranean population with early-onset obesity. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, London, v.26, n.5, p.647-651, 2002.

MOKDAD, A.H.; FORD, E.S.; BOWMAN, B.A.; DIETZ, W.H.; VINICOR, F.; BALES, V.S.; MARKS, G.S. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. **JAMA**, v.289, n.1, p.76-79, 2003.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. **Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults**. Bethesda: p.1-94, 1998.

NIJHUIS, J.; VAN DIELEN, F.M.; BUURMAN, W.A.; GREVE, J.W. Ghrelin, leptin and insulin levels after restrictive surgery: A 2-year follow-up study. **Obes. Surg.**, Oxford, v.14, n.6, p.783-787, 2004.

O'BRIEN, P.E.; BROWN, A.; SMITH, P.J.; MCMURRICK, P.J.; STEPHENS, M. Prospective study of a laparoscopically placed, adjustable gastric band in the treatment of morbid obesity. **Br. J. Surg.**, Bristol, v.86, n.1, p.113-118, 1999.

PALKOVITS, M. Isolated removal of hypothalamic or other brain nuclei of the rat. **Brain Res.**, Amsterdam, v.59, p.449-450, 1973.

PARKER, E.; VAN HECK, M.; STAMFORD, A. Neuropeptide Y receptors as targets for anti-obesity drug development: Perspective and current status. **Eur. J. Pharmacol.**, Amsterdam, v.440, n.2-3, p.173-187, 2002.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates**. New York: Academic Press, 1997.

PAYNE, J.H.; DEWIND, L.T. Surgical treatment of obesity. **Am. J. Surg.**, New York, v.118, p.141-147, 1969.

PAYNE, J.H.; DEWIND, L.T.; COMMONS, R.R. Metabolic observations in patients with jejunoileal shunts. **Am. J. Surg.**, New York, v.106, p.273-289, 1963.

PEDERSON, K.J.; ROERIG, J.L.; MITCHELL, J.E. Towards the pharmacotherapy of eating disorders. **Expert. Opin. Pharmacother.**, London, v.4, n.10, p.1659-1678, 2003.

PHILIPSON, T. The world-wide growth in obesity: An economic research agenda. **Health. Econ.**, Chichester, v.10, n.1, p.1-7, 2001.

PORIES, W.J. Diabetes: The evolution of a new paradigm. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v.239, n.1, p.12-13, 2004.

PORIES, W.J.; SWANSON, M.S.; MACDONALD, K.G.; LONG, S.B.; MORRIS, P.G.; BROWN, B.M.; BARAKAT, H.A.; DERAMON, R.A.; ISRAEL, G.; DOLEZAL, J.M. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset of diabetes mellitus. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v.222, n.3, p.339-352, 1995.

PRINTEN, K.J.; MASON, E.E. Gastric surgery for relief of morbid obesity. **Arch. Surg.**, Chicago, v.106, n.4, p.428-431, 1973.

RAMOS, E.J.; XU, Y.; ROMANOVA, I.; MIDDLETON, F.; CHEN, C.; QUINN, R.; INUI, A.; DAS, U.; MEGUID, M.M. Is obesity an inflammatory disease? **Surgery**, St. Louis, v.134, n.2, p.329-335, 2003.

REN, C.; PATTERSON, E.; GAGNER, M. Early results of laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch: A case series of 40 consecutive patients. **Obes. Surg.**, Toronto, v.10, n.6, p.514-523, 2000.

RUBINO, F.; MARESCAUX, J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: A new perspective for an old disease. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v.239, n.1, p.1-11, 2004.

SCHAUER, P.R. Open and laparoscopic surgical modalities for the management of obesity. **J. Gastrointest. Surg.**, St. Louis, v.7, n.4, p.468-475, 2003.

SCHAUER, P.R.; IKRAMUDDIN, S.; HAMAD, G.; EID, G.M.; MATTAR, S.; COTTAM, D.; RAMANATHAN, R.; GOURASH, W. Laparoscopic gastric bypass surgery: Current technique. **J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.**, Larchmont, v.13, n.4, p.229-239, 2003.

SCHEEN, A.J.; LEFEBVRE, P.J. Pharmacological treatment of obesity: Present status. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, London, v.231, n.1, p.47-53, 1999.

SCHWARTZ, M.W.; WOODS, S.C.; PORTE, D.; SEELEY, R.J.; BASKIN, D.G. Central nervous system control of food intake. **Nature**, London, v.404, n.6778, p.661-671, 2000.

SCOPINARO, N.; ADAMI, G.F.; MARINARI, G.M.; GIANETTA, E.; TRAVERSO, E.; FRIEDMAN, D.; CAMERINI, G.; BASCHIERI, G.; SIMONELLI, A. Biliopancreatic diversion. **World J. Surg.**, New York, v.22, n.9, p.936-946, 1998.

SCOPINARO, N.; GIANETTA, E.; CIVALLERI, D.; BONALUMI, U.; BACHI, V. Biliopancreatic bypass for obesity: I. An experimental study in dogs. **Br. J. Surg.**, Bristol, v.66, p.613-617, 1979.

SCOPINARO, N.; GIANETTA, E.; CIVALLERI, D.; BONALUMI, U.; BACHI, V. Biliopancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. **Br. J. Surg.**, Bristol, v.66, n.9, p.618-620, 1979.

SILVA JR, O.C.; ZUCOLOTO, S.; BEER JR, A. **Modelos experimentais de pesquisa em cirurgia**. Sao Paulo: Robe, 1998.

SJOSTROM, L.; RISSANEN, A.; ANDERSEN, T.; BOLDRIN, M.; GOLAY, A.; KOPPESCHAAR, H.; KREMPF, M.; RISSANEN, A.; ANDERSEN, T. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. **Lancet**, London, v.352, n.9123, p.167-172, 1998.

SMITHY, W.B., CUADROS, C.L.; JOHNSON, H.; KRAL, J.G. Effects of ileal interposition on body weight and intestinal morphology in dogs. **Int. J. Obes.**, London, v.10, n.6, p.453-460, 1986.

SNYDER, E.E.; WALT, S.; PERUSSE, L.; CHANGNON, Y.C.; WEISNAGEL, S.J.; RANKINEN, T.; BOUCHARD, C. The human obesity gene map: The 2003 update. **Obes. Res.**, Silver Spring, v.12, n.3, p.369-439, 2004.

STANLEY, B.G.; KYRKOULI, S.E.; LAMPERT, S.; LEIBOWITZ, S.F. Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: A powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. **Peptides**, Fayetteville, v.7, n.6, p.1189-1192, 1986.

STANLEY, B.G.; LEIBOWITZ, S.L. Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus: A powerful stimulant of feeding behavior. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, Washington, v.82, n.11, p.3940-3943, 1985.

STERNBERGER, L. **Immunocytochemistry**. New York: Wiley, p.122, 1979.

STEVENS, J.; TRUESDALE, K.P. Epidemiology and consequences of obesity. **J. Gastrointest. Surg.**, St. Louis, v.7, n.4, p.438-442, 2003.

STRADER, A.D.; VAHL, T.P.; JANDACEK, R.J.; WOODS, S.C.; DALESSIO, D.A.; SEELEY, R.J. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in the rat. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, 2004.

STURM, R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986-2000. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v.163, n.18, p.2146-2148, 2003.

SUGERMAN, H.J.; SUGERMAN, E.L.; DEMARIA, E.J.; KELLUM, J.M.; KENNEDY, C.; MOWERY, Y.; WOLFE, L.G. Bariatric surgery for severely obese adolescents. **J. Gastrointest. Surg.**, St. Louis, v.7, n.1, p.102-107, 2003.

TARTAGLIA, L.A.; DEMBSKI, M.; WENG, X.; DENG, N.; CULPEPPER, J.; DEVOS, R.; RICHARDS, G.J.; CAMPFIELD, L.A.; CLARK, F.T.; DEEDS, J. Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. **Cell**, Cambridge, v.83, n.7, p.1263-1271, 1995.

TATEMOTO, K.; CARLQUIST, M.; MUTT, V. Neuropeptide Y – a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. **Nature**, London, v.296, n.5858, p.659-660, 1982.

TOPPINO, M.; MORINO, M.; CAPUZZI, P.; MISTRANGELO, M.; CARRERA, M.; MORINO, F. Outcome of vertical banded gastroplasty. **Obes. Surg.**, Oxford, v.9, n.1, p.51-54, 1999.

TORRES, J.C.; OCA, C.F.; GARRISON, R.N. Gastric bypass: Roux-en-Y gastrojejunostomy from the lesser curvature. **South. Med. J.**, Birmingham, v.76, n.10, p.1217-1221, 1983.

TRITOS, M.A.; VICENT, D.; GILLETTE, J.; LUDWIG, D.S.; FLIER, E.S.; MARATOS-FLIER, E. Functional interactions between melanin-concentrating hormone, neuropeptide Y, and anorectic neuropeptides in the rat hypothalamus. **Diabetes**, New York, v.47, n.11, p.1687-1692, 1998.

TRZEBICKY, R. Über die grenzen der zuluassigkeit der dunndarm-ressection. **Arch. F. Klin. Chir.**, Berlin, v.48, p.54, 1894.

VAISSE, C.; CLEMENT, K.; GUY-GRAND, B.; FROGUEL, P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. **Nat. Genet.**, New York, v.20, n.2, p.113-114, 1998.

WADDEN, T.A.; BERKOWITS, R.I.; SARWER, D.B.; PRUS-WISNIEWSKI, R.; STEINBERG, C. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: A randomized trial. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v.161, n.2, p.218-227, 2001.

WADDEN, T.A.; SARWER, D.B.; WOMBLE, L.G.; FOSTER, G.D.; MCGUCKIN, B.G.; SCHIMMEL, A. Psychosocial aspects of obesity and obesity surgery. **Surg. Clin. North. Am.**, Philadelphia, v.81, n.5, p.1001-1024, 2001.

WARDLAW, S.L. Obesity as a neuroendocrine disease: Lessons to be learned from proopiomelanocortin and melanocortin receptor mutations in mice and men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v.86, n.4, p.1442-1446, 2001.

WEISS, H.G.; NEHODA, H.; LABECK, B.; PEER-KUHBERGER, M.D.; KLINGER, P.; GADENSTATTER, M.; AIGNER, F.; WETSCHER, G.F. Treatment of morbid obesity with laparoscopic adjustable gastric banding effects esophageal motility. **Am. J. Surg.**, New York, v.180, n.6, p.479-482, 2000.

WITTGROVE, A.C.; CLARK, G.W.; SCHUBERT, K.R. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y: Technique and results in 75 patients with 3-30 months follow-up. **Obes. Surg.**, Oxford, v.6, n.6, p.500-504, 1996.

WOLF, A.M.; COLDITZ, G.A. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. **Obes. Res.**, Silver Spring, v.6, n.2, p.97-106, 1998.

XU, Y.; OHINATA, K.; MEGUID, M.M.; MARX, W.; TADA, T.; CHEN, C.; QUINN, R.; INUI, A. Gastric bypass model in obese rats to study metabolic mechanisms of weight loss. **J. Surg. Res.**, New York, v.107, n.1, p.56-63, 2002.

XU, Y.; RAMOS, E.J.; MIDDLETON, F.; ROMANOVA, I.; QUINN, R.; CHEN, C.; DAS, U.; INUI, A.; MEGUID, M.M. Gene expression profiles post Roux-en-Y gastric bypass. **Surgery**, St. Louis, v.136, n.2, p.246-252, 2004.

YANOVSKI, S.Z.; YANOVSKI, J.A. Obesity. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.346, n.8, p.591-602, 2002.

YEO, G.S.; FAROOQI, I.S.; AMINIAN, S.; HALSALL, D.; STANHOPE, R.G.; O'RAHILLY, S. A frame shift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. **Nat. Genet.**, New York, v.20, n.2, p.111-112, 1998.

YOUNG, E.A.; TAYLOR, M.K.; MCFEE, A.S.; MILLER, O.L.; GLEIXER, C.A. Gastric stapling for morbid obesity: Gastrointestinal response in a rat model. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v.40, n.2, p.293-302, 1984.

ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, London, v.372, n.6505, p.425-432, 1994.

ANEXOS

TABELA A1 – VARIAÇÃO DE PESO CORPORAL NO PRÉ-OPERATÓRIO:
4ª A 7ª SEMANA DE IDADE

RATO	4 SEM.	4,5 SEM	5 SEM.	5,5 SEM.	6 SEM.	6,5 SEM.	7 SEM.	7,5 SEM.
1 - hiper.	57,3	85,8	109,5	153,0	186,3	235,8	271,5	328,0
2 - hiper.	57,8	87,5	104,6	146,3	175,7	211,0	233,6	315,3
3 - hiper.	57,3	86,2	115,2	160,5	193,1	241,0	270,0	314,6
4 - hiper.	57,0	85,0	109,8	150,0	181,3	222,0	250,5	298,0
5 - hiper.	55,2	85,8	109,6	149,5	179,6	224,0	252,5	296,2
6 - hiper.	52,4	81,3	103,7	142,5	169,8	208,8	232,8	276,8
7 - hiper.	59,6	87,2	111,0	146,4	170,5	212,6	236,7	278,0
8 - hiper.	56,0	83,5	103,8	134,0	159,0	195,0	220,8	264,5
9 - hiper.	49,5	77,6	105,7	145,7	183,0	230,7	258,0	303,5
10 - hiper.	56,5	90,6	118,0	164,9	200,1	242,0	278,0	330,4
11 - hiper.	63,2	100,5	128,5	170,0	202,3	248,0	279,4	323,8
12 - hiper.	56,3	84,3	109,6	148,0	180,2	221,8	249,8	296,7
13 - hiper.	63,4	90,4	113,8	147,5	176,0	208,9	238,1	287,1
14 - hiper.	56,5	83,8	111,1	147,2	180,0	221,6	251,1	297,4
15 - hiper.	58,2	85,6	108,9	146,3	172,6	212,6	239,0	282,0
16 - hiper.	60,5	93,4	120,1	157,3	191,0	240,1	269,2	271,8
17 - hiper.	51,9	79,8	110,6	142,1	175,4	216,9	252,0	296,3
18 - hiper.	51,8	79,2	105,4	145,1	179,2	222,0	256,0	305,6
19 - hiper.	54,2	83,5	112,5	148,4	176,6	217,2	248,0	292,3
20 - hiper.	58,0	87,6	112,7	152,0	183,0	229,4	254,0	297,7
21 - hiper.	57,8	84,5	106,8	137,9	165,6	204,9	235,4	280,8
22 - hiper.	54,4	80,3	102,9	141,0	169,2	206,0	231,6	274,0
23 - hiper.	50,0	77,0	101,9	137,0	163,4	201,7	233,8	277,4
24 - hiper.	60,8	88,6	110,0	146,2	175,1	212,4	236,6	279,2
1 - reg.	51,0	76,0	101,0	126,0	151,0	176,0	201,0	226,0
2 - reg.	53,7	78,7	103,7	128,7	153,7	178,7	203,7	228,7
3 - reg.	56,3	81,3	106,3	131,3	156,3	181,3	206,3	231,3
4 - reg.	59,0	84,0	109,0	134,0	159,0	184,0	209,0	234,0
5 - reg.	61,7	86,7	111,7	136,7	161,7	186,7	211,7	236,7
6 - reg.	64,3	89,3	114,3	139,3	164,3	189,3	214,3	239,3
7 - reg.	67,0	92,0	117,0	142,0	167,0	192,0	217,0	242,0
8 - reg.	69,7	94,7	119,7	144,7	169,7	194,7	219,7	244,7
9 - reg.	72,3	97,3	122,3	147,3	172,3	197,3	222,3	247,3
10 - reg.	75,0	100,0	125,0	150,0	175,0	200,0	225,0	250,0

NOTA: SEM. – idade dos ratos em semanas, hiper. – dieta hipercalórica,
reg. – dieta regular.

TABELA A2 – VARIAÇÃO DE PESO CORPORAL NO PRÉ-OPERATÓRIO:

8ª A 11ª SEMANA DE IDADE

RATO	8 SEM.	8,5 SEM.	9 SEM.	9,5 SEM.	10 SEM.	10,5 SEM.	11 SEM.
1 - hiper.	350,5	406,6	435,3	464,1	492,8	537,9	562,5
2 - hiper.	340,0	384,4	409,9	435,5	461,0	505,4	532,9
3 - hiper.	341,6	383,6	409,3	435,1	460,8	500,8	519,5
4 - hiper.	313,0	360,0	378,4	396,9	415,3	460,1	477,1
5 - hiper.	320,0	359,8	382,8	405,8	428,8	451,9	480,3
6 - hiper.	298,8	331,0	353,1	375,1	397,2	435,1	459,7
7 - hiper.	300,0	345,8	366,7	387,6	408,5	453,8	486,2
8 - hiper.	284,7	325,0	346,9	368,9	390,8	430,2	463,8
9 - hiper.	328,6	384,9	420,2	455,4	490,7	532,4	560,8
10 - hiper.	357,4	401,7	424,3	446,9	469,6	519,9	536,4
11 - hiper.	344,0	379,3	397,7	416,2	434,6	488,7	508,4
12 - hiper.	318,7	360,1	384,0	407,8	431,7	446,9	463,5
13 - hiper.	309,2	352,9	375,3	397,8	420,2	455,6	480,6
14 - hiper.	312,0	358,2	378,3	398,5	418,6	450,6	470,2
15 - hiper.	301,0	342,3	364,1	386,0	407,8	440,4	457,6
16 - hiper.	293,0	335,5	354,6	373,7	392,9	436,3	461,0
17 - hiper.	326,2	380,0	411,4	442,8	474,2	513,2	538,6
18 - hiper.	332,8	382,8	412,5	442,2	472,0	505,5	522,3
19 - hiper.	311,0	359,0	384,2	409,4	434,6	466,9	472,7
20 - hiper.	314,3	360,5	384,5	408,4	432,4	461,8	485,2
21 - hiper.	302,5	352,1	374,5	396,9	419,3	452,5	478,6
22 - hiper.	290,4	348,0	371,7	395,3	419,0	458,1	465,1
23 - hiper.	298,7	330,0	355,6	381,2	406,8	431,5	455,4
24 - hiper.	303,3	344,6	372,8	401,0	429,2	456,6	481,7
1 - reg.	251,0	276,0	295,0	301,0	326,0	336,3	351,5
2 - reg.	253,7	278,7	313,0	303,7	328,7	350,2	374,6
3 - reg.	256,3	281,3	311,0	306,3	331,3	340,6	360,8
4 - reg.	259,0	284,0	305,0	309,0	334,0	331,4	366,9
5 - reg.	261,7	286,7	292,0	311,7	336,7	324,1	336,6
6 - reg.	264,3	289,3	318,0	314,3	339,3	368,0	392,8
7 - reg.	267,0	292,0	*	317,0	342,0	402,5	427,5
8 - reg.	269,7	294,7	*	319,7	344,7	425,2	432,0
9 - reg.	272,3	297,3	*	322,3	347,3	416,5	441,0
10 - reg.	275,0	300,0	*	325,0	350,0	390,0	413,0

NOTA: SEM. – idade dos ratos em semanas, hiper. – dieta hipercalórica,
reg. – dieta regular.

TABELA A3 – VARIAÇÃO DE PESO CORPORAL NO PÓS-OPERATÓRIO:
ATÉ O 5º DIA

GRUPO	DIA 0	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
1 - ODL	553,9	548,4	530,6	534,6	534,4	532,7
2 - ODL	524,3	537,4	507,5	508,7	500,4	504,3
3 - ODL	516,5	430,2	492,7	483,8	475,9	469,6
4 - ODL	469,8	458,1	450,2	449,9	454,5	450,2
5 - ODL	470,5	475,1	457,3	456,5	448,7	451,8
6 - ODL	463,9	455,8	453,5	450,3	448,0	447,5
7 - ODL	457,6	457,2	439,8	441,8	444,4	449,0
8 - ODL	444,8	438,5	435,5	435,7	428,6	437,8
1 - BG	559,4	563,3	548,2	530,4	516,5	518,2
2 - BG	521,7	540,6	505,9	487,7	449,9	440,7
3 - BG	523,4	535,2	500,6	484,8	460,6	430,9
4 - BG	469,6	485,5	504,9	450,6	411,3	393,8
5 - BG	450,6	462,3	427,4	418,9	408,5	395,2
6 - BG	438,2	447,0	415,8	394,8	385,7	367,8
1 - ODR	557,2	571,1	541,0	526,5	516,7	511,5
2 - ODR	532,0	537,0	509,5	497,9	489,6	483,9
3 - ODR	484,0	471,2	456,6	446,2	439,6	432,7
4 - ODR	489,2	495,3	463,3	454,7	444,6	439,9
5 - ODR	478,1	470,8	449,4	445,4	438,3	432,2
6 - ODR	491,8	479,2	460,8	444,9	437,8	428,9
7 - ODR	453,6	459,4	432,6	422,9	414,0	403,9

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico,
ODR – obeso dieta restrita.

TABELA A4 – VARIAÇÃO DE PESO CORPORAL NO PÓS-OPERATÓRIO:

6° AO 10° DIA

GRUPO	DIA 6	DIA 7	DIA 8	DIA 9	DIA 10
1 - ODL	536,0	537,1	539,9	549,1	557,1
2 - ODL	520,3	528,4	534,8	540,8	545,9
3 - ODL	479,2	479,5	482,2	487,3	493,5
4 - ODL	460,0	448,2	450,2	453,9	452,9
5 - ODL	466,6	470,5	474,2	480,0	458,6
6 - ODL	450,6	454,5	455,2	455,5	456,7
7 - ODL	448,3	451,7	453,0	455,2	457,3
8 - ODL	440,0	448,7	449,0	451,1	452,9
1 - BG	510,1	500,7	495,3	504,0	499,5
2 - BG	419,3	390,2	420,5	430,0	438,2
3 - BG	430,9	437,3	441,9	430,5	417,2
4 - BG	388,3	402,6	418,6	416,4	393,3
5 - BG	403,8	407,7	407,0	406,5	412,3
6 - BG	352,0	354,1	354,7	357,6	341,2
1 - ODR	509,9	503,0	503,1	502,9	505,1
2 - ODR	486,6	478,4	472,1	463,7	461,8
3 - ODR	431,5	425,2	417,1	415,3	413,2
4 - ODR	443,7	436,9	432,2	433,6	435,9
5 - ODR	432,8	428,2	425,5	426,1	428,5
6 - ODR	423,6	419,6	410,5	413,7	409,6
7 - ODR	406,5	398,0	397,0	399,1	398,6

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico,

ODR – obeso dieta restrita.

TABELA A5 – INGESTA CALÓRICA NO PRÉ-OPERATÓRIO

GRUPO	DIA -7	DIA -6	DIA -5	DIA -4	DIA -3	DIA -2	DIA -1
1 - ODL	152,43	182,60	156,62	153,89	152,08	166,68	115,90
2 - ODL	115,33	152,20	171,08	88,42	96,73	141,79	87,43
3 - ODL	113,45	144,70	143,65	148,26	154,40	150,48	134,12
4 - ODL	101,99	87,07	113,69	114,20	108,09	117,57	114,33
5 - ODL	104,59	133,67	129,45	121,88	118,34	118,63	79,02
6 - ODL	137,29	126,88	118,86	115,24	128,39	123,05	76,70
7 - ODL	142,96	144,15	114,38	123,85	141,97	109,39	73,75
8 - ODL	140,57	147,09	131,08	74,11	124,60	125,24	64,35
1 - BG	138,07	147,53	162,59	136,49	149,93	148,07	95,34
2 - BG	154,26	140,61	142,31	151,06	151,08	160,41	82,73
3 - BG	138,65	142,84	131,05	149,53	130,29	137,68	124,13
4 - BG	115,23	131,05	161,86	83,19	162,46	126,79	76,54
5 - BG	122,73	110,90	122,96	133,88	125,70	114,02	65,34
6 - BG	125,18	129,23	113,84	118,73	101,83	106,17	39,97
1 - ODR	135,64	128,52	156,55	143,18	146,95	148,56	123,67
2 - ODR	140,39	146,52	132,43	115,52	123,67	113,60	71,48
3 - ODR	117,64	134,39	108,44	120,68	116,19	104,81	109,75
4 - ODR	127,17	131,77	123,13	145,66	122,77	114,44	77,56
5 - ODR	110,93	101,15	89,29	101,82	90,51	90,71	78,26
6 - ODR	124,26	130,72	124,65	111,92	112,04	174,79	110,62
7 - ODR	137,94	84,30	108,47	109,83	95,46	71,62	106,95

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita.

TABELA A6 – INGESTA CALÓRICA NO PÓS-OPERATÓRIO

GRUPO	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7	DIA 8	DIA 9
1 - ODL	36,84	92,82	94,10	92,40	119,46	82,47	88,37	97,62	94,50
2 - ODL	32,84	149,39	131,63	101,12	193,41	116,26	120,15	111,48	134,77
3 - ODL	52,47	137,87	78,12	101,46	118,36	82,87	88,82	94,27	99,28
4 - ODL	61,86	31,38	99,41	79,17	127,42	61,37	60,52	69,20	73,53
5 - ODL	33,34	63,75	66,27	77,87	96,91	85,73	86,23	86,27	118,90
6 - ODL	63,69	69,32	60,44	86,76	82,74	84,66	82,11	80,55	106,21
7 - ODL	68,87	90,00	114,50	127,85	83,14	85,87	79,70	85,06	114,16
8 - ODL	68,78	34,04	66,95	116,76	96,46	108,40	94,54	100,13	124,00
1 - BG	22,22	18,66	12,14	34,08	70,46	57,89	49,04	65,75	83,05
2 - BG	24,72	32,31	11,64	3,03	30,21	1,07	46,40	81,58	84,48
3 - BG	10,26	9,64	11,01	2,25	6,18	16,63	51,27	51,00	30,75
4 - BG	0,00	0,00	39,93	10,34	10,46	18,38	1,34	6,93	0,54
5 - BG	10,61	19,01	3,71	18,56	63,81	64,68	78,23	64,10	85,42
6 - BG	22,80	23,10	32,01	9,94	26,42	28,52	43,72	52,16	41,03
1 - ODR	16,47	13,37	12,95	11,02	46,49	37,55	45,15	46,04	65,26
2 - ODR	18,32	14,90	14,43	12,45	46,49	38,00	45,15	45,59	65,71
3 - ODR	18,32	17,60	14,73	9,45	48,28	39,34	45,59	46,04	65,71
4 - ODR	18,32	14,90	14,43	12,90	47,38	38,44	46,04	46,49	65,71
5 - ODR	12,11	11,73	9,82	8,60	46,49	38,00	45,59	45,15	65,71
6 - ODR	18,32	14,75	14,73	12,60	45,59	38,89	46,04	45,15	65,71
7 - ODR	21,17	18,20	14,70	13,50	45,59	38,00	45,15	46,04	65,71

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita.

TABELA A7 – NÚMERO DE REFEIÇÕES NO PRÉ-OPERATÓRIO

GRUPO	DIA - 7	DIA - 6	DIA - 5	DIA - 4	DIA - 3	DIA - 2
1 - BG	20	14	12	6	10	13
2 - BG	15	14	11	7	11	11
3 - BG	14	14	11	13	8	12
4 - BG	14	11	12	12	15	11
5 - BG	18	14	18	20	16	12
6 - BG	11	10	14	13	14	11
7 - BG	17	10	14	11	9	16
8 - BG	18	26	25	21	0	0
1 - ODL	16	15	10	11	11	10
2 - ODL	27	12	14	12	13	12
3 - ODL	25	13	8	13	11	10
4 - ODL	20	11	10	14	15	13
5 - ODL	9	9	8	6	11	9
6 - ODL	14	15	14	15	16	16
7 - ODL	10	7	3	6	10	7
8 - ODL	12	13	14	10	17	11
2 - ODR	13	9	13	13	13	*
3 - ODR	9	8	8	10	13	14
4 - ODR	12	10	14	11	10	8
5 - ODR	23	15	13	15	10	16
6 - ODR	15	13	13	12	11	11
7 - ODR	20	10	14	10	9	12

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico,
ODR – obeso dieta restrita.

TABELA A8 – NÚMERO DE REFEIÇÕES NO PÓS-OPERATÓRIO

GRUPO	DIA 5	DIA 6	DIA 7	DIA 8	DIA 9
1 - BG	12	13	11	11	12
2 - BG	12	2	7	7	13
3 - BG		10	12	12	14
4 - BG	*	*	*	*	*
5 - BG	*	*	*	*	*
6 - BG	10	12	12	14	17
7 - BG	*	*	*	*	*
8 - BG	2	11	9	13	11
1 - ODL	10	6	11	11	13
2 - ODL	14	15	14	14	15
3 - ODL	11	10	14	14	15
4 - ODL	12	9	10	10	10
5 - ODL	12	11	11	12	13
6 - ODL	17	15	15	16	17
7 - ODL	13	12	12	13	12
8 - ODL	16	10	10	12	13

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico,

ODR – obeso dieta restrita.

TABELA A9 – TAMANHO DAS REFEIÇÕES NO PRÉ-OPERATÓRIO

GRUPO	DIA - 7	DIA - 6	DIA - 5	DIA - 4	DIA - 3	DIA - 2
1 - BG	1,24	1,57	1,57	2,24	1,47	1,34
2 - BG	1,50	1,50	1,44	2,29	1,49	1,58
3 - BG	1,00	0,94	1,15	0,82	0,87	0,73
4 - BG	1,36	1,48	1,39	1,50	1,22	1,41
5 - BG	0,75	0,95	1,06	0,93	1,07	1,25
6 - BG	1,72	1,34	1,16	1,35	1,08	1,32
7 - BG	1,12	1,52	1,28	1,43	1,92	1,21
8 - BG	0,97	0,67	0,62	0,60	*	*
1 - ODL	1,53	1,52	1,74	1,39	2,00	1,17
2 - ODL	0,84	1,70	1,41	1,80	1,05	0,27
3 - ODL	0,75	1,16	2,33	1,65	1,70	1,57
4 - ODL	0,40	0,71	0,77	0,60	0,77	0,88
5 - ODL	0,96	1,16	0,89	1,48	0,70	1,41
6 - ODL	1,44	0,97	1,04	1,04	1,03	1,09
7 - ODL	2,02	2,05	2,41	1,85	1,26	1,47
8 - ODL	1,70	1,06	1,34	1,66	1,02	1,21
1 - ODR	*	*	*	*	*	*
2 - ODR	1,18	1,78	1,20	1,09	0,98	*
3 - ODR	1,51	1,90	1,29	1,24	0,92	1,27
4 - ODR	0,92	1,28	0,77	0,89	1,27	1,28
5 - ODR	0,61	0,90	0,78	0,95	1,30	0,61
6 - ODR	1,20	1,37	1,16	1,21	1,39	1,69
7 - ODR	0,85	0,50	0,67	0,90	0,90	0,22

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita.

TABELA A10 – TAMANHO DAS REFEIÇÕES NO PÓS-OPERATÓRIO

GRUPO	DIA 5	DIA 6	DIA 7	DIA 8	DIA 9
1 - BG	0,98	1,00	1,00	1,34	1,55
2 - BG	0,51	0,12	1,48	1,40	1,45
3 - BG	*	1,15	0,63	0,38	0,72
4 - BG	*	*	*	*	*
5 - BG	0,33	0,16	0,05	*	*
6 - BG	1,29		1,46	*	*
7 - BG	*	*	*	*	*
8 - BG	0,54	0,71	0,75	1,06	0,83
1 - ODL	1,74	3,08	1,80	1,99	1,63
2 - ODL	1,82	1,73	1,92	1,78	1,81
3 - ODL	1,73	1,85	1,42	1,51	1,48
4 - ODL	1,11	1,53	1,35	1,55	1,65
5 - ODL	1,81	1,74	1,75	1,61	1,48
6 - ODL	1,09	1,26	1,22	1,13	1,06
7 - ODL	1,43	1,60	1,49	1,46	1,59
8 - ODL	1,35	2,43	2,12	1,87	1,72

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico,

ODR – obeso dieta restrita.

TABELA A11 – VARIAÇÃO DE PESO DOS DEPÓSITOS ADIPOSOS

GRUPO	RETROPERITÔNIO (g)	EPIDÍDIMO (g)	MESENTÉRIO (g)	SUBCUTÂNEO (g)
1 - BG	11,7	9,4	8,3	8,6
2 - BG	7,7	11,6	7,4	6,1
3 - BG	9,8	10,8	6,8	6,8
4 - BG	5,7	6,0	2,7	7,3
5 - BG	5,9	5,6	3,7	7,5
6 - BG	8,0	8,6	5,7	7,4
1 - ODL	13,9	13,0	10,8	18,9
2 - ODL	14,5	10,3	11,3	17,5
3 - ODL	10,6	6,6	6,7	11,7
4 - ODL	13,3	9,6	6,4	11,8
5 - ODL	9,0	8,2	6,3	10,9
6 - ODL	9,7	7,7	6,4	12,8
7 - ODL	14,0	7,2	8,5	12,9
8 - ODL	7,2	6,2	6,0	8,6
1 - ODR	11,6	10,6	10,1	17,7
2 - ODR	9,9	8,7	8,7	11,6
3 - ODR	9,7	7,6	6,0	8,9
4 - ODR	11,3	10,2	7,6	13,8
5 - ODR	9,1	7,4	8,7	13,3
6 - ODR	4,0	3,7	2,5	4,4
7 - ODR	5,1	5,7	5,0	9,0
1 - REGULAR	2,8	2,9	2,1	6,1
2 - REGULAR	3,8	3,0	2,4	5,6
3 - REGULAR	4,9	3,9	2,4	6,0
4 - REGULAR	4,8	3,2	3,0	6,1
5 - REGULAR	2,4	3,5	2,1	4,3
6 - REGULAR	4,6	4,2	3,2	6,5

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita.

TABELA A12 – ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS

GRUPO	GLICOSE (mg/dl)	TRIGLICERÍDEOS (mg/dl)	AGL (mmol/L)	INSULINA (ng/ml)	LEPTINA (pg/ml)	GORDURA HEPÁTICA (mg/g)
1 - ODL	223,85	83,88	0,38	0,85	841,82	59,62
2 - ODL	162,74	139,15	0,30	1,64	1916,60	51,07
3 - ODL	160,14	116,24	0,37	0,82	569,50	80,35
4 - ODL	189,03	106,35	0,59	0,36	865,12	51,88
5 - ODL	176,07	59,62	0,29	0,39	671,13	54,53
6 - ODL	141,99	60,52	0,26	1,19	762,52	46,64
7 - ODL	169,40	97,36	0,34	0,95	1007,67	53,25
8 - ODL	161,62	303,16	0,63	0,61	922,91	47,75
1 - BG	180,52	78,04	0,49	0,60	545,82	44,98
2 - BG	158,29	93,32	0,43	0,45	537,96	49,02
3 - BG	126,44	84,33	0,31	0,39	851,36	63,92
4 - BG	-	85,23	0,42	0,33	-	34,65
5 - BG	133,10	60,52	0,37	0,36	239,25	34,58
6 - BG	128,66	99,16	0,32	0,48	87,81	27,43
1 - ODR	132,36	76,69	0,31	1,09	487,70	58,77
2 - ODR	146,44	43,00	0,29	0,24	251,87	53,08
3 - ODR	127,55	40,75	0,32	0,22	413,88	10,11
4 - ODR	143,47	60,97	0,43	0,48	551,45	32,76
5 - ODR	164,22	54,23	0,32	0,33	365,50	53,13
6 - ODR	120,88	41,20	0,55	0,13	86,80	11,10
7 - ODR	142,73	46,14	0,68	0,29	215,18	35,53

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita,
AGL – ácidos graxos livres.

TABELA A13 – DENSIDADE ÓPTICA DO NEUROPEPTÍDEO Y NO NÚCLEO
PARAVENTRICULAR (MAGNOCELULAR)

LÂMINA (NPY)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNm	LÂMINA (NPY)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNm	LÂMINA (NPY)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNm
1 - ODL	0,518	25 - BG	0,140	49 - ODR	0,006
2 - ODL	0,437	26 - BG	0,078	50 - ODR	0,011
3 - ODL	0,578	27 - BG	0,059	51 - ODR	0,155
4 - ODL	0,230	28 - BG	0,052	52 - ODR	0,070
5 - ODL	0,239	29 - BG	0,093	53 - ODR	0,132
6 - ODL	0,440	30 - BG	0,090	54 - ODR	0,042
7 - ODL	0,506	31 - BG	0,200	55 - ODR	0,020
8 - ODL	0,107	32 - BG	0,203	56 - ODR	0,044
9 - ODL	0,316	33 - BG	0,161	57 - ODR	0,137
10 - ODL	0,247	34 - BG	0,055	58 - ODR	0,093
11 - ODL	0,389	35 - BG	0,111	59 - ODR	0,035
12 - ODL	0,541	36 - BG	0,192	60 - ODR	0,156
13 - ODL	0,225	37 - BG	0,140	61 - ODR	0,085
14 - ODL	0,231	38 - BG	0,129	62 - ODR	0,113
15 - ODL	0,243	39 - BG	0,145	63 - ODR	0,117
16 - ODL	0,224	40 - BG	0,102	64 - ODR	0,081
17 - ODL	0,205	41 - BG	0,141	65 - ODR	0,164
18 - ODL	0,233	42 - BG	0,076	66 - ODR	0,100
19 - ODL	0,203	43 - BG	0,140	67 - ODR	0,071
20 - ODL	0,195	44 - BG	0,129	68 - ODR	0,106
21 - ODL	0,268	45 - BG	0,145	69 - ODR	0,119
22 - ODL	0,270	46 - BG	0,102	70 - ODR	0,063
23 - ODL	0,257	47 - BG	0,141	71 - ODR	0,120
24 - ODL	0,275	48 - BG	0,076	72 - ODR	0,090

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita,

NPY – neuropeptídeo Y, PVNm – parte magnocelular do núcleo paraventricular.

TABELA A14 – DENSIDADE ÓPTICA DO NEUROPEPTÍDEO Y NO NÚCLEO
PARAVENTRICULAR (PARVOCELULAR)

LÂMINA (NPY)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNp	LÂMINA (NPY)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNp	LÂMINA (NPY)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNp
1 - ODL	1,393	35 - BG	0,532	69 - ODR	0,269
2 - ODL	0,975	36 - BG	0,177	70 - ODR	0,284
3 - ODL	0,712	37 - BG	0,259	71 - ODR	0,630
4 - ODL	0,476	38 - BG	0,152	72 - ODR	0,441
5 - ODL	0,747	39 - BG	0,280	73 - ODR	0,570
6 - ODL	0,965	40 - BG	0,264	74 - ODR	0,348
7 - ODL	0,606	41 - BG	0,338	75 - ODR	0,335
8 - ODL	0,667	42 - BG	0,401	76 - ODR	0,175
9 - ODL	0,769	43 - BG	0,539	77 - ODR	0,606
10 - ODL	0,609	44 - BG	0,369	78 - ODR	0,301
11 - ODL	0,726	45 - BG	0,399	79 - ODR	0,504
12 - ODL	0,677	46 - BG	0,579	80 - ODR	0,549
13 - ODL	0,552	47 - BG	*	81 - ODR	*
14 - ODL	0,842	48 - BG	*	82 - ODR	*
15 - ODL	0,511	49 - BG	*	83 - ODR	*
16 - ODL	0,602	50 - BG	*	84 - ODR	*
17 - ODL	0,347	51 - BG	0,194	85 - ODR	0,264
18 - ODL	0,381	52 - BG	0,264	86 - ODR	0,243
19 - ODL	0,627	53 - BG	0,318	87 - ODR	0,283
20 - ODL	0,337	54 - BG	0,338	88 - ODR	0,400
21 - ODL	0,382	55 - BG	0,320	89 - ODR	0,351
22 - ODL	0,436	56 - BG	0,344	90 - ODR	0,256
23 - ODL	0,504	57 - BG	0,326	91 - ODR	0,366
24 - ODL	0,364	58 - BG	0,258	92 - ODR	0,260
25 - ODL	0,479	59 - BG	0,121	93 - ODR	0,213
26 - ODL	0,312	60 - BG	0,260	94 - ODR	0,211
27 - ODL	0,455	61 - BG	0,273	95 - ODR	0,293
28 - ODL	0,425	62 - BG	0,307	96 - ODR	0,272
29 - ODL	0,330	63 - BG	0,302	97 - ODR	0,344
30 - ODL	0,376	64 - BG	0,256	98 - ODR	0,237
31 - ODL	0,391	65 - BG	0,291	99 - ODR	0,244
32 - ODL	0,444	66 - BG	0,308	100 - ODR	0,283
33 - ODL	0,405	67 - BG	0,272	101 - ODR	0,158
34 - ODL	0,373	68 - BG	0,237	102 - ODR	0,180

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita,

NPY – neuropeptídeo Y, PVNp – parte parvocelular do núcleo paraventricular.

TABELA A15 – DENSIDADE ÓPTICA DO NEUROPEPTÍDEO Y NO NÚCLEO
ARQUEADO

LÂMINA (NPY)	DENSIDADE ÓPTICA - ARC	LÂMINA (NPY)	DENSIDADE ÓPTICA - ARC	LÂMINA (NPY)	DENSIDADE ÓPTICA - ARC
1 - ODL	0,882	39 - BG	0,259	77 - ODR	0,217
2 - ODL	0,549	40 - BG	0,163	78 - ODR	0,109
3 - ODL	0,634	41 - BG	0,271	79 - ODR	0,355
4 - ODL	0,549	42 - BG	0,240	80 - ODR	0,353
5 - ODL	0,677	43 - BG	0,097	81 - ODR	0,135
6 - ODL	0,488	44 - BG	0,168	82 - ODR	0,147
7 - ODL	0,306	45 - BG	0,368	83 - ODR	0,416
8 - ODL	0,926	46 - BG	0,276	84 - ODR	0,407
9 - ODL	*	47 - BG	0,221	85 - ODR	0,339
10 - ODL	*	48 - BG	0,268	86 - ODR	0,315
11 - ODL	0,707	49 - BG	0,930	87 - ODR	0,203
12 - ODL	1,016	50 - BG	0,611	88 - ODR	0,205
13 - ODL	0,796	51 - BG	0,361	89 - ODR	0,281
14 - ODL	0,825	52 - BG	0,355	90 - ODR	0,234
15 - ODL	0,982	53 - BG	0,314	91 - ODR	0,288
16 - ODL	0,960	54 - BG	0,320	92 - ODR	0,215
17 - ODL	1,085	55 - BG	0,446	93 - ODR	0,275
18 - ODL	0,868	56 - BG	0,446	94 - ODR	0,231
19 - ODL	0,965	57 - BG	0,382	95 - ODR	0,132
20 - ODL	0,642	58 - BG	0,328	96 - ODR	0,092
21 - ODL	0,649	59 - BG	0,411	97 - ODR	0,261
22 - ODL	0,303	60 - BG	0,235	98 - ODR	0,256
23 - ODL	0,475	61 - BG	0,399	99 - ODR	0,376
24 - ODL	0,634	62 - BG	0,514	100 - ODR	0,407
25 - ODL	0,466	63 - BG	0,437	101 - ODR	0,258
26 - ODL	0,360	64 - BG	0,241	102 - ODR	0,203
27 - ODL	0,648	65 - BG	0,303	103 - ODR	0,298
28 - ODL	0,341	66 - BG	0,314	104 - ODR	0,269
29 - ODL	0,412	67 - BG	0,299	105 - ODR	0,234
30 - ODL	0,349	68 - BG	0,204	106 - ODR	0,165
31 - ODL	0,437	69 - BG	0,350	107 - ODR	0,306
32 - ODL	0,393	70 - BG	0,382	108 - ODR	0,353
33 - ODL	0,385	71 - BG	0,353	109 - ODR	0,295
34 - ODL	0,379	72 - BG	0,238	110 - ODR	0,244
35 - ODL	0,543	73 - BG	0,299	111 - ODR	0,322
36 - ODL	0,325	74 - BG	0,333	112 - ODR	0,309
37 - ODL	0,495	75 - BG	0,350	113 - ODR	0,331
38 - ODL	0,521	76 - BG	0,298	114 - ODR	0,280

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita,
NPY – neuropeptídeo Y, ARC - núcleo arqueado.

TABELA A16 – DENSIDADE ÓPTICA DO HORMÔNIO ALFA MELANOCÍTICO NO
NÚCLEO PARAVENTRICULAR (MAGNOCELULAR)

LÂMINA (α -MSH)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNm	LÂMINA (α -MSH)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNm	LÂMINA (α -MSH)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNm
1 - ODL	0,047	36 - BG	0,044	71- ODR	0,050
2 - ODL	0,041	37 - BG	0,086	71- ODR	0,037
3 - ODL	0,028	38 - BG	0,081	71- ODR	0,046
4 - ODL	0,040	39 - BG	0,061	71- ODR	0,101
5 - ODL	0,063	40 - BG	0,041	71- ODR	0,095
6 - ODL	0,061	41 - BG	0,038	71- ODR	0,234
7 - ODL	0,022	42 - BG	0,042	71- ODR	0,068
8 - ODL	*	43 - BG	0,050	71- ODR	0,088
9 - ODL	*	44 - BG	0,058	71- ODR	0,071
10 - ODL	0,041	45 - BG	0,038	71- ODR	0,070
11 - ODL	0,033	46 - BG	0,043	71- ODR	0,075
12 - ODL	0,023	47 - BG	0,060	71- ODR	0,056
13 - ODL	0,034	48 - BG	0,038	71- ODR	0,076
14 - ODL	0,041	49 - BG	0,054	71- ODR	0,045
15 - ODL	0,037	50 - BG	0,108	71- ODR	0,115
16 - ODL	0,031	51 - BG	0,075	71- ODR	0,181
17 - ODL	0,037	52 - BG	0,071	71- ODR	*
18 - ODL	*	53 - BG	0,089	71- ODR	*
19 - ODL	0,022	54 - BG	0,029	71- ODR	0,056
20 - ODL	0,024	55 - BG	0,032	71- ODR	0,033
21 - ODL	0,015	56 - BG	0,050	71- ODR	0,055
22 - ODL	0,027	57 - BG	0,048	71- ODR	0,057
23 - ODL	0,023	58 - BG	0,036	71- ODR	0,039
24 - ODL	0,031	59 - BG	0,042	71- ODR	0,048
25 - ODL	0,021	60 - BG	0,051	71- ODR	0,052
26 - ODL	0,027	61 - BG	0,043	71- ODR	0,050
27 - ODL	*	62 - BG	0,055	71- ODR	*
28 - ODL	0,029	63 - BG	0,034	71- ODR	0,034
29 - ODL	0,022	64 - BG	0,035	71- ODR	0,034
30 - ODL	0,020	65 - BG	0,051	71- ODR	0,039
31 - ODL	0,020	66 - BG	0,031	71- ODR	0,033
32 - ODL	0,018	67 - BG	0,031	71- ODR	0,032
33 - ODL	0,026	68 - BG	0,034	71- ODR	0,031
34 - ODL	0,020	69 - BG	0,056	71- ODR	0,058
35 - ODL	0,020	70 - BG	0,034	71- ODR	0,031

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita, α -MSH – hormônio alfa melanocítico, PVNm – parte magnocelular do núcleo paraventricular.

TABELA A17 – DENSIDADE ÓPTICA DO HORMÔNIO ALFA MELANOCÍTICO NO
NÚCLEO PARAVENTRICULAR (PARVOCELULAR)

LÂMINA (α -MSH)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNp	LÂMINA (α -MSH)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNp	LÂMINA (α -MSH)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNp
1 - ODL	0,099	53 - BG	0,384	105 - ODR	0,214
2 - ODL	0,070	54 - BG	0,303	106 - ODR	0,214
3 - ODL	0,183	55 - BG	0,383	107 - ODR	0,319
4 - ODL	0,042	56 - BG	0,268	108 - ODR	0,213
5 - ODL	0,100	57 - BG	0,322	109 - ODR	0,287
6 - ODL	0,162	58 - BG	0,652	110 - ODR	0,175
7 - ODL	0,018	59 - BG	0,597	111 - ODR	0,171
8 - ODL	0,162	60 - BG	0,473	112 - ODR	0,166
9 - ODL	0,154	61 - BG	0,212	113 - ODR	0,279
10 - ODL	0,016	62 - BG	0,116	114 - ODR	0,259
11 - ODL	0,038	63 - BG	0,325	115 - ODR	*
12 - ODL	0,055	64 - BG	0,215	116 - ODR	*
13 - ODL	*	65 - BG	0,144	117 - ODR	*
14 - ODL	*	66 - BG	0,281	118 - ODR	*
15 - ODL	*	67 - BG	0,207	119 - ODR	*
16 - ODL	0,082	68 - BG	0,129	120 - ODR	0,270
17 - ODL	0,066	69 - BG	0,152	121 - ODR	0,298
18 - ODL	0,088	70 - BG	0,167	122 - ODR	0,221
19 - ODL	0,055	71 - BG	0,134	123 - ODR	0,326
20 - ODL	0,052	72 - BG	0,106	124 - ODR	0,149
21 - ODL	0,091	73 - BG	0,129	125 - ODR	0,352
22 - ODL	0,082	74 - BG	0,177	126 - ODR	0,365
23 - ODL	0,087	75 - BG	0,144	127 - ODR	0,352
24 - ODL	0,087	76 - BG	0,101	128 - ODR	0,240
25 - ODL	0,017	77 - BG	0,176	129 - ODR	0,115
26 - ODL	0,062	78 - BG	0,328	130 - ODR	0,111
27 - ODL	0,054	79 - BG	0,109	131 - ODR	0,184
28 - ODL	*	80 - BG	0,103	132 - ODR	0,348
29 - ODL	*	81 - BG	*	133 - ODR	0,158
30 - ODL	*	82 - BG	*	134 - ODR	0,191
31 - ODL	*	83 - BG	*	135 - ODR	0,126
32 - ODL	0,086	84 - BG	0,167	136 - ODR	0,160
33 - ODL	0,073	85 - BG	0,144	137 - ODR	0,127
34 - ODL	0,081	86 - BG	0,158	138 - ODR	0,138
35 - ODL	0,063	87 - BG	0,122	139 - ODR	0,162
36 - ODL	0,054	88 - BG	0,112	140 - ODR	0,100
37 - ODL	0,088	89 - BG	0,052	141 - ODR	0,118
38 - ODL	0,060	90 - BG	0,144	142 - ODR	0,105
39 - ODL	0,073	91 - BG	0,100	143 - ODR	0,082
40 - ODL	0,043	92 - BG	0,104	144 - ODR	0,116
41 - ODL	0,042	93 - BG	0,164	145 - ODR	0,130
42 - ODL	0,043	94 - BG	0,154	146 - ODR	*
43 - ODL	0,080	95 - BG	0,317	147 - ODR	0,191
44 - ODL	0,104	96 - BG	0,187	148 - ODR	0,238
45 - ODL	0,075	97 - BG	0,236	149 - ODR	0,236
46 - ODL	0,086	98 - BG	0,183	150 - ODR	0,126
47 - ODL	0,054	99 - BG	0,135	151 - ODR	0,120
48 - ODL	0,071	100 - BG	0,138	152 - ODR	0,137
49 - ODL	0,083	101 - BG	0,106	153 - ODR	0,101
50 - ODL	0,070	102 - BG	0,173	154 - ODR	0,157
51 - ODL	0,038	103 - BG	0,121	155 - ODR	0,121
52 - ODL	0,048	104 - BG	0,159	156 - ODR	0,186

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – bypass gástrico, ODR – obeso dieta restrita, α -MSH
– hormônio alfa melanocítico, PVNp – parte parvocelular do núcleo paraventricular.

TABELA A18 – DENSIDADE ÓPTICA DO HORMÔNIO ALFA MELANOCÍTICO NO
NÚCLEO ARQUEADO

LÂMINA (α -MSH)	DENSIDADE ÓPTICA - ARC	LÂMINA (α -MSH)	DENSIDADE ÓPTICA - ARC	LÂMINA (α -MSH)	DENSIDADE ÓPTICA - ARC
1 - ODL	0,157	40 - BG	0,324	79 - ODR	0,093
2 - ODL	0,122	41 - BG	0,219	80 - ODR	0,092
3 - ODL	0,182	42 - BG	0,284	81 - ODR	0,227
4 - ODL	0,161	43 - BG	0,178	82 - ODR	0,259
5 - ODL	0,125	44 - BG	0,200	83 - ODR	0,421
6 - ODL	0,132	45 - BG	0,245	84 - ODR	0,143
7 - ODL	0,165	46 - BG	0,221	85 - ODR	0,384
8 - ODL	0,168	47 - BG	0,276	86 - ODR	0,021
9 - ODL	0,165	48 - BG	*	87 - ODR	*
10 - ODL	0,169	49 - BG	0,320	88 - ODR	0,094
11 - ODL	0,110	50 - BG	0,094	89 - ODR	0,122
12 - ODL	0,146	51 - BG	0,142	90 - ODR	0,153
13 - ODL	0,145	52 - BG	0,106	91 - ODR	0,076
14 - ODL	0,074	53 - BG	0,119	92 - ODR	0,254
15 - ODL	0,096	54 - BG	0,102	93 - ODR	0,195
16 - ODL	0,249	55 - BG	0,264	94 - ODR	0,188
17 - ODL	0,166	56 - BG	0,164	95 - ODR	0,125
18 - ODL	0,138	57 - BG	0,237	96 - ODR	0,172
19 - ODL	*	58 - BG	*	97 - ODR	0,116
20 - ODL	*	59 - BG	*	98 - ODR	0,213
21 - ODL	0,089	60 - BG	0,108	99 - ODR	0,134
22 - ODL	0,048	61 - BG	0,104	100 - ODR	0,092
23 - ODL	0,086	62 - BG	0,112	101 - ODR	0,173
24 - ODL	0,093	63 - BG	0,097	102 - ODR	0,094
25 - ODL	0,060	64 - BG	0,101	103 - ODR	0,094
26 - ODL	0,095	65 - BG	0,097	104 - ODR	0,141
27 - ODL	0,098	66 - BG	0,117	105 - ODR	0,133
28 - ODL	0,097	67 - BG	0,145	106 - ODR	0,145
29 - ODL	*	68 - BG	*	107 - ODR	0,187
30 - ODL	0,051	69 - BG	0,084	108 - ODR	0,105
31 - ODL	0,038	70 - BG	0,090	109 - ODR	0,095
32 - ODL	0,060	71 - BG	0,088	110 - ODR	0,090
33 - ODL	0,078	72 - BG	0,107	111 - ODR	0,103
34 - ODL	0,061	73 - BG	0,085	112 - ODR	0,093
35 - ODL	0,085	74 - BG	0,105	113 - ODR	0,102
36 - ODL	0,084	75 - BG	0,093	114 - ODR	0,093
37 - ODL	0,074	76 - BG	0,109	115 - ODR	0,106
38 - ODL	0,079	77 - BG	0,089	116 - ODR	0,109
39 - ODL	*	78 - BG	0,106	117 - ODR	0,110

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita,
 α -MSH – hormônio alfa melanocítico, ARC - núcleo arqueado.

TABELA A19 – DENSIDADE ÓPTICA DE SEROTONINA NO NÚCLEO
PARAVENTRICULAR (MAGNOCELULAR)

LÂMINA (5-HT)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNm	LÂMINA (5-HT)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNm	LÂMINA (5-HT)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNm
1 - ODL	0,037	41 - BG	0,041	81 - ODR	0,042
2 - ODL	0,024	42 - BG	0,044	82 - ODR	0,027
3 - ODL	0,042	43 - BG	0,044	83 - ODR	0,032
4 - ODL	0,038	44 - BG	0,045	84 - ODR	0,026
5 - ODL	0,042	45 - BG	0,056	85 - ODR	0,064
6 - ODL	0,041	46 - BG	0,044	86 - ODR	0,059
7 - ODL	0,042	47 - BG	0,056	87 - ODR	0,035
8 - ODL	0,032	48 - BG	0,047	88 - ODR	0,021
9 - ODL	0,037	49 - BG	0,045	89 - ODR	0,023
10 - ODL	*	50 - BG	*	90 - ODR	0,033
11 - ODL	0,036	51 - BG	0,065	91 - ODR	0,052
12 - ODL	0,025	52 - BG	0,051	92 - ODR	0,034
13 - ODL	0,030	53 - BG	0,073	93 - ODR	0,037
14 - ODL	0,019	54 - BG	0,066	94 - ODR	0,030
15 - ODL	0,029	55 - BG	0,054	95 - ODR	0,025
16 - ODL	0,048	56 - BG	0,100	96 - ODR	0,034
17 - ODL	0,054	57 - BG	0,060	97 - ODR	0,036
18 - ODL	0,030	58 - BG	0,054	98 - ODR	0,032
19 - ODL	0,035	59 - BG	*	99 - ODR	0,028
20 - ODL	0,051	60 - BG	*	100 - ODR	0,036
21 - ODL	0,030	61 - BG	0,041	101 - ODR	0,049
22 - ODL	0,019	62 - BG	0,039	102 - ODR	0,038
23 - ODL	0,029	63 - BG	0,045	103 - ODR	0,033
24 - ODL	0,021	64 - BG	0,051	104 - ODR	0,043
25 - ODL	0,020	65 - BG	0,038	105 - ODR	0,039
26 - ODL	0,024	66 - BG	0,040	106 - ODR	0,042
27 - ODL	0,036	67 - BG	0,050	107 - ODR	0,037
28 - ODL	0,027	68 - BG	0,039	108 - ODR	*
29 - ODL	0,032	69 - BG	0,042	109 - ODR	*
30 - ODL	0,036	70 - BG	*	110 - ODR	*
31 - ODL	0,029	71 - BG	0,038	111 - ODR	0,043
32 - ODL	0,020	72 - BG	0,038	112 - ODR	0,039
33 - ODL	0,028	73 - BG	0,049	113 - ODR	0,048
34 - ODL	0,025	74 - BG	0,044	114 - ODR	0,046
35 - ODL	0,021	75 - BG	0,048	115 - ODR	0,048
36 - ODL	0,025	76 - BG	0,053	116 - ODR	0,068
37 - ODL	0,034	77 - BG	0,043	117 - ODR	0,048
38 - ODL	0,023	78 - BG	0,039	118 - ODR	0,043
39 - ODL	0,025	79 - BG	0,035	119 - ODR	0,037
40 - ODL	0,022	80 - BG	0,035	120 - ODR	0,034

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita,
PVNm – parte magnocelular do núcleo paraventricular, 5-HT – serotonina.

TABELA A20 – DENSIDADE ÓPTICA DE SEROTONINA NO NÚCLEO
PARAVENTRICULAR (PARVOCELULAR)

LÂMINA (5-HT)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNp	LÂMINA (5-HT)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNp	LÂMINA (5-HT)	DENSIDADE ÓPTICA - PVNp
1- ODL	0,463	27 - BG	0,526	53 - ODR	0,324
1- ODL	0,485	28 - BG	0,615	54 - ODR	0,450
1- ODL	0,467	29 - BG	0,823	55 - ODR	0,456
1- ODL	0,465	30 - BG	0,499	56 - ODR	0,406
1- ODL	0,424	31 - BG	0,638	57 - ODR	0,442
1- ODL	*	32 - BG	0,581	58 - ODR	*
1- ODL	0,378	33 - BG	0,502	59 - ODR	0,366
1- ODL	0,399	34 - BG	0,490	60 - ODR	0,260
1- ODL	0,339	35 - BG	0,571	61 - ODR	0,403
1- ODL	0,407	36 - BG	0,502	62 - ODR	0,294
1- ODL	0,344	37 - BG	0,463	63 - ODR	0,177
1- ODL	*	38 - BG	*	64 - ODR	0,347
1- ODL	0,119	39 - BG	0,243	65 - ODR	0,258
1- ODL	0,209	40 - BG	0,283	66 - ODR	0,266
1- ODL	0,213	41 - BG	0,214	67 - ODR	0,200
1- ODL	0,209	42 - BG	0,238	68 - ODR	0,242
1- ODL	0,154	43 - BG	0,230	69 - ODR	0,209
1- ODL	0,165	44 - BG	0,218	70 - ODR	0,303
1- ODL	0,130	45 - BG	0,283	71 - ODR	0,321
1- ODL	0,136	46 - BG	0,200	72 - ODR	0,226
1- ODL	0,117	47 - BG	0,246	73 - ODR	0,295
1- ODL	0,181	48 - BG	0,246	74 - ODR	0,218
1- ODL	0,159	49 - BG	0,254	75 - ODR	0,261
1- ODL	0,130	50 - BG	0,150	76 - ODR	0,206
1- ODL	0,168	51 - BG	0,154	77 - ODR	0,177
1- ODL	0,183	52 - BG	0,160	78 - ODR	0,189

NOTA: ODL – obeso dieta livre, BG – *bypass* gástrico, ODR – obeso dieta restrita,
PVNp – parte parvocelular do núcleo paraventricular, 5-HT – serotonina.